

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum Rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Hartung)

und

aus dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher)
der Technischen Universität München

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. vet. W. Schmahl)
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Versuche zur Rekonstruktion erektiler Nerven
über Silikonröhrchen in Kombination mit gezüchteten
homologen Schwannschen Zellen
bei der Ratte

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Christiane Caspers

aus Mosbach

München 2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Schmahl

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. F. Sinowatz

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung	4
2. Schrifttum	6
2.1 Erektile Dysfunktion als Komplikation der radikale Prostatektomie	6
2.2 Anatomische Grundlagen	8
2.2.1 Neuroanatomische Strukturen auf der Prostata	8
2.2.2 Histologischer Aufbau der peripheren Nerven	13
2.2.3 Regeneration peripherer Nerven	17
2.3 Techniken der Nervenrekonstruktion	22
2.3.1 Nerventransplantation	22
2.3.2 Silikonröhrchen als künstliche Leitschiene	26
2.3.3 Silikonröhrchen gefüllt mit Schwannschen Zellen	34
2.4 Elektrostimulation der erektilen Nerven	36
2.4.1 Allgemeine Grundlagen der Elektrostimulation	36
2.4.2 Elektrostimulation und intrakavernöse Druckmessung bei der Ratte	38
3. Eigene Untersuchungen	42
3.1 Zielsetzung	42
3.2 Material und Methoden	44
3.2.1 Versuchstiere	44
3.2.2 Haltungsbedingungen	45
3.2.3 Versuchsplan	46
3.2.3.1 Hauptgruppen: Auswertung nach 3 Monaten	46
3.2.3.2 Verlaufgruppen: Auswertung im zweiwöchigen Abstand	47
3.2.4 Verwendetes Material	48

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
3.2.5	Kultivierung der Schwannschen Zellen	49
3.2.6	Versuchsdurchführung	52
3.2.6.1	Anästhesie	52
3.2.6.2	Operationstechnik	53
3.2.6.2.1	Allgemeine Operationstechnik	53
3.2.6.2.2	Operationstechnik der einzelnen Versuchsgruppen	56
3.2.7	Kontrolle der Nervenregeneration mittels Elektrostimulation	62
3.2.8	Klinische Untersuchungsparameter	65
3.2.8.1	Erektion	65
3.2.8.2	Intrakavernöse Druckmessung	65
3.2.9	Histologische Untersuchung	67
3.2.10	Statistischen. Berechnung und Dokumentation	73
3.3	Ergebnisse	74
3.3.1	Klinische Ergebnisse	74
3.3.1.1	Ergebnisse und Statistik der Hauptgruppen	74
3.3.1.1.1	Makroskopische Veränderungen	74
3.3.1.1.2	Erektion	77
3.3.1.1.3	Intrakavernöse Druckmessung und MAP	82
3.3.1.2	Ergebnisse der Verlaufsgruppen	93
3.3.2	Histologische Ergebnisse	96
3.3.2.1	Histologische Ergebnisse der Hauptgruppen	96
3.3.2.2	Histologische Ergebnisse der Verlaufsgruppen	102
3.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	107
4.	Diskussion	109
5.	Zusammenfassung	121

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
6. Summary	122
7. Literaturverzeichnis	123
8. Anhang	136
9. Abkürzungsverzeichnis	146
10. Bilderverzeichnis	147
11. Danksagung	148
12. Lebenslauf	149

1. Einleitung:

Verletzungen an den Nervi erigentes führen in den meisten Fällen zu einer erektilen Dysfunktion und damit verbundenen neurogenen Impotenz.

Gerade im Zusammenhang mit Erkrankungen der Prostata, insbesondere Prostatakarzinomen, oder auch bei Unfällen treten Verletzungen an den erektilen Nerven auf. Die Inzidenz der Neuerkrankungen von Prostatakarzinomen liegt derzeit in Deutschland bei etwa 30 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen im Jahr. Die Erkrankungsrate ist damit in Mitteleuropa weitaus größer als vergleichsweise in Asien, aber geringer als in Nordamerika. Jährlich treten in der Bundesrepublik etwa 12.000 Todesfälle in Folge von Prostatakarzinome auf und stellen somit die zweithäufigste Todesursache nach Lungen- und Bronchialkrebs bei Männern dar. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei über 40% aller Männer über 60 Jahren kleine Adenokarzinome zu finden sind (HAUTMANN und HULAND 2001).

Die radikale Prostatektomie ist ein häufig eingesetztes Therapieverfahren zur Behandlung von Prostatakarzinomen, bei der die erektile Dysfunktion eine der häufigsten Komplikationen ist. Zwar ist in den letzten Jahren vermehrt darauf geachtet worden, möglichst nervenschonend zu operieren, um einen Erhalt der erektilen Nerven und damit der Potenz zu sichern, dennoch ist dies intraoperativ nicht immer zu gewährleisten und aus onkologischen Gründen zu vertreten.

Prostatakarzinome zeigen häufig eine Tendenz die Prostatakapsel zu penetrieren und damit auch die neurovaskulären Strukturen, welche sich auf der Prostatakapsel befinden, zu erfassen und in Mitleidenschaft zu ziehen. Eine Schonung der Nerven auf der Seite des palpablen Karzinomknotens ist somit häufig kontraindiziert. Nach neuesten Untersuchungen ist nur in rund 50% der Fälle (zwischen 25% und 80%) und primär bei Männern unter 60 Jahren eine möglicher Erhalt der Potenz nach der radikalen Prostatektomie zu erwarten. Dies gilt insbesondere bei einseitiger Exzidierung der Prostata, so dass auf der kontralateralen Seite die neurogenen Strukturen erhalten bleiben. Bei einer beidseitigen Exzidierung der neurovaskulären Bündel ist in fast 100% der Fälle mit einer postoperativen Impotenz zu rechnen. Die Patienten zeigen dann eine durch die Durchtrennung der erektilen Nerven bedingte dauerhafte Impotenz. Auch nach einer Wartezeit von 6 bis 12 Monaten ist keine vollständige Regeneration der Nerven und damit

eine Erektion zu erwarten. Diese Komplikation stellt für die betroffenen Männer eine besondere Einschränkung der Lebensqualität dar (SIEGEL et al. 2001).

In der Vergangenheit wurde deswegen experimentell und klinisch versucht, neben nervenschonenden Operationsverfahren, eine Rekonstruktion der erektilen Nerven anzustreben. Bisher wurde versucht, über autologe und allogene Nerventransplantationen und der Implantation von Prothesen wie Silikonröhrchen als Leitschienen eine Nervenregeneration zu ermöglichen. Dabei wurden allerdings aufgrund mangelhafter Nervenregeneration nur mäßige Ergebnisse erzielt. Nur in einigen wenigen Fällen konnte eine zufriedenstellende und mit medikamenteller Unterstützung (Viagra®, Pfizer Karlsruhe) ausreichende Erektion erreicht werden (SLAWIN et al. 2002).

Die vorliegende Studie greift Erkenntnisse (IDE 1996) über die Funktion der Schwannschen Zellen im peripheren Nervensystem und ihren Beitrag zur neurogenen Regeneration auf (TORIGOE et al. 1996) und setzt sich zum Ziel über Silikonleitschienen, die mit gezüchteten autologen Schwannschen Zellen gefüllt sind, die Nervenregeneration bei neurogenen erektilen Dysfunktionen zu unterstützen.

2. Schrifttum

2.1 Erektile Dysfunktion als Komplikation der radikalen Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie wurde 1904 von HUGH HAMPTON YOUNG eingeführt und stellt seit etwa 100 Jahren ein sehr zuverlässiges Therapieverfahren zur Behandlung eines Prostatakarzinoms dar (LUE et al. 1995, SCOTT 1997).

Ebenso lange sind aber auch die damit verbundenen Komplikationen bekannt. Neben Inkontinenz mit nur 5%, stellt die erektile Dysfunktion die wichtigste Komplikation der radikalen Prostatektomie dar (HAUTMANN und HULAND 2001). Die erektile Dysfunktion kann über 80% der Männer nach der Operation betreffen (SIEGEL et al. 2001). Hierbei muss das Alter der Patienten, besonders aber das Stadium der Erkrankung berücksichtigt werden. So ist davon auszugehen, dass bei jüngeren Patienten und frühzeitiger Erkennung der Erkrankung die Prognose in Hinsicht auf eine wiederkehrende Potenz deutlich besser ist.

Prostatakarzinome tendieren dazu in Richtung Prostata-Apex zu wachsen und die Prostatakapsel meist über die Perineuralspalten der Nervendurchgangsstellen zu penetrieren (HAUTMANN und HULAND 2001).

Die radikale Prostatektomie kann retropubisch oder aber auch perineal durchgeführt werden. Bei beiden Formen wird die gesamte Prostata mit der Samenblase entfernt. Aus onkologischen Gründen ist es bei vielen Patienten notwendig, die neurovaskulären Bündel zwischen Prostatakapsel und Denonvillierscher Faszie, welche die erektilen Nerven beinhalten, mit zu entfernen, da diese durch die Penetration des Tumors durch die Prostatakapsel in Mitleidenschaft gezogen werden und fibrosieren können. Bei beidseitiger Resektion führt dies in fast allen Fällen zur neurogenen erektilen Dysfunktion (QUINLAN et al. 1991 a).

Die erektile Dysfunktion kann neurogen, arteriogen, venogen oder aber eine Kombination aus mehreren dieser Formen sein. Die arteriogene Form entsteht bei Durchtrennung der A. pudenda. Eine venogene Dysfunktion liegt bei einer Zubildung und Fibrosierung der glatten Muskulatur im Schwellkörper vor. Bei diesen beiden Formen kann auch nach 12 Monaten nur eine Erektionsrate von 31% bzw. 9% erwartet werden (MULHALL et al. 2002). Die neurogene Dysfunktion tritt als

Komplikation bei Durchtrennung der erektilen Nerven bei einer Resektion der Prostata auf. Eine Verletzung der erektilen Strukturen kann aber auch bei der operativen Freilegung der Harnröhre auftreten. Ebenso tritt die neurogene Dysfunktion bei Durchtrennung der Urethra auf, da hierbei die neurogenen Strukturen verletzt werden, sowie an der Basis der Prostata bei Durchtrennung der lateralen Anteile oder wenn die Samenblasendrüse reseziert werden müssen (KLOTZ 1999). Bei einem Großteil der Patienten führt dies zu einer dauerhaften Impotenz. Nach SIEGEL et al. (2001) kann bei nur 10% der Patienten, teilweise bei noch weniger, eine spontane Erektion nach beidseitiger Nervenexzision erwartet werden. Insbesondere bei Patienten über 60 Jahren liegt eine deutlich schlechtere Prognose als bei vergleichsweise jüngeren vor (WALSH und DONKER 1982). Dies lässt vermuten, dass bei älteren Patienten die Regenerationsfähigkeit der Nerven deutlich herabgesetzt ist (QUINLAN et al. 1991 a).

Ein aussichtsreicheres Verfahren ist die nervenschonende radikale Prostatektomie. Bei dieser 1983 von WALSH und Mitarbeitern eingeführten Technik wird darauf geachtet, die neurovaskulären Bündel nicht zu beschädigen (VILLERS et al. 1989, CATALONA und BIGG 1990). Je nach Ausmaß und Penetration des Tumors werden einseitig oder bilateral die Nerven geschont. Bei Männern, die vor der Operation noch sexuell aktiv waren, verspricht dieses Verfahren eine bessere Aussicht auf den Erhalt der Potenz (CATALONA und BIGG 1990). Hat jedoch bereits eine Penetration des Tumors in die Kapsel stattgefunden und ist durch Palpation der Tumor feststellbar, so muss ein Nervenerhalt als Kontraindikation angesehen werden (HAUTMANN und HULAND 2001).

Zur Identifizierung des Verlaufs der Nervenstränge lässt sich intraoperativ eine Elektrostimulation durchführen, um gleichzeitig auch eine mögliche Erektionsfähigkeit vor der Exzision der Prostata zu testen. Mit Hilfe von Elektrostimulation und nervenschonender Operationstechnik kann bei über 70% der Patienten, die auch vor der Operation potent waren, eine Erektion erhalten werden (KLOTZ 1999).

Nach Entfernung der Prostata lässt sich durch Elektrostimulation überprüfen, ob durch die Prostatektomie eine Schädigung der Nerven stattgefunden hat und ob noch eine Erektion möglich ist (LUE et al. 1995, KLOTZ 1999). Durch die nervenschonende Operationstechnik lässt sich nach 12 Monaten bei etwa 60% der Patienten mit beidseitiger Nervenschonung und bei 40% mit einseitiger Nervenschonung eine Potenz erhalten. Bei Patienten unter 50 Jahren ist bei beidseitigem Nerverhalt sogar in über 80% der Fälle mit einem Erhalt der Potenz zu rechnen

(CATALONA und BIGG 1990, CHAIKIN et al. 1996, KLOTZ 1999). Dabei steht die Anzahl an neurovaskulären Bündeln, die geschont werden können in direktem Zusammenhang mit der Möglichkeit postoperativ wieder potent zu sein (GEARY et al. 1995). Allerdings stellt das nervenschonende Verfahren grundsätzlich keine Garantie dafür dar, dass eine erektile Funktion erhalten bleibt. Gerade für jüngere Patienten stellt die Aussicht auf eine mögliche Impotenz nach der Operation einen großen Einschnitt in die Lebensqualität dar und ist ein Hauptanliegen bei Auswahl der Therapie (SIEGEL et al. 2001).

2.2 Anatomische Grundlagen

2.2.1 Neuroanatomische Strukturen auf der Prostata

Der Mechanismus der Erektion stellt ein komplexes Zusammenspiel aus Nerven, Gefäßen und Muskeln dar, wobei in Hinsicht auf das Thema der vorliegenden Studie nur auf die erektilen Nerven (Nervi erigentes) und das Ganglion des Plexus prostaticus, welche für die Erektion von entscheidender Bedeutung sind, eingegangen wird.

Die Bezeichnung der für die Erektion zuständigen Nerven ist im englischen Sprachraum kavernöse Nerven (cavernous nerves) (LUE et al. 1984). Im deutschsprachigen Raum werden diese Nerven auch als Nervi cavernosi penis oder erektile Nerven, Nervi erigentes, bezeichnet (BENNINGHOFF 1993, PUTZ und PABST 1993).

Obwohl bereits 1863 von ECKHARDT Untersuchungen über die Erektion und den Verlauf der Nervenfasern beim Hund und 1938 von SESMANN und LANGWORTHY bei der Katze gemacht wurden, liegt hier noch einiges im Unklaren (LUE et al. 1983).

LUE et al. (1984) haben am Menschen den Verlauf der erektilen Nerven untersucht und die bereits von ECKHARDT beim Hund durchgeführten Studien über den Verlauf der erektilen Nerven bestätigen können. So liegen bei genauer anatomischer Betrachtung bei den einzelnen Spezies zwar anatomische Unterschiede vor, dennoch ist die Beckenanatomie der Ratte und die des Menschen, sowie anderer Säugetiere in ihrem Aufbau sehr ähnlich (ZHANG et al. 2001).

Die Prostata der Ratte ist ein bilateral symmetrisches Drüsenorgan, bestehend aus drei Prostatalappen, einem dorsokranialen, ventralen und dorsolateralen. Der dorsokraniale Anteil wird auch als Koagulationsdrüse bezeichnet und ist mit der Vesicula seminalis verbunden. Der ventrale Anteil hat eine keulenförmige Gestalt und liegt ventrolateral der Harnblase an. Der dorsolaterale Anteil besteht aus zwei zu einer Einheit verschmolzenen Lobi dorsolaterales prostatae und umlagert als einheitlicher Körper das kraniale Ende der Urethra (HÖFER 1971).

Im Vergleich dazu besteht beim Mann die Prostata aus einem rechten und linken Lappen sowie dem Isthmus bzw. Mittellappen (PUTZ und PABST 1993). Die Prostata des Mannes, wie die der Ratte, wird von einer Kapsel umgeben. Die kaudale Oberfläche der Prostata des Mannes wird von der Denonvillierschen Faszie und der lateralen Beckenfaszie, der vordere Anteil der Prostata von der Prostatafaszie bedeckt. Lateral verschmilzt die Prostatafaszie mit der Fascia levator, welche die Beckenmuskulatur bedeckt, zur Beckenfaszie (LEPOR et al. 1985, WALSH 1998). Die neurovaskulären Strukturen befinden sich auf beiden Seiten der Prostata außerhalb der Kapsel zwischen den Schichten der Prostatafaszie, Denonvillierschen Faszie und der Fascia levator (Abb. 1).

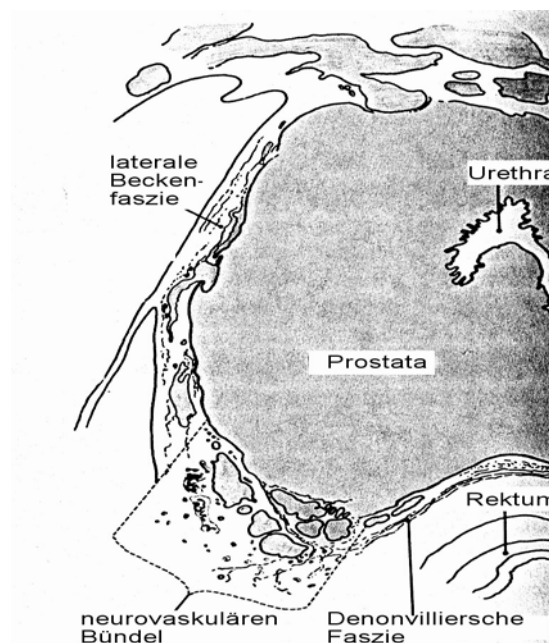


Abb. 1: Schematische Darstellung der neurovaskulären Strukturen der Prostata des Mannes im Querschnitt. Sie zeigt die Lage der Nerven zwischen Prostatakapsel und Faszien (modifiziert nach LEPOR et al. 1985).

SCHRIFTTUM

Das Ganglion des Plexus prostaticus auf dem lateralen Prostatalappen stellt die zentrale Kontrollstelle für die autonome, parasympathische Innervation der Beckenorgane dar (PUTZ und PABST 1993). Der Plexus prostaticus ist die Fortsetzung des Plexus hypogastricus inferior (Plexus pelvinus) zur Seitenfläche der Prostata. Der Plexus hypogastricus ist eine Ansammlung sympathischer und parasympathischer Fasern zur Versorgung des Beckens (BENNINGHOFF 1993). Der Plexus prostaticus jeder Seite besteht, wie in Abbildung 2 auch verdeutlicht, bei der Ratte aus einem großen Ganglion (GRAZIOTTIN et al. 2002).

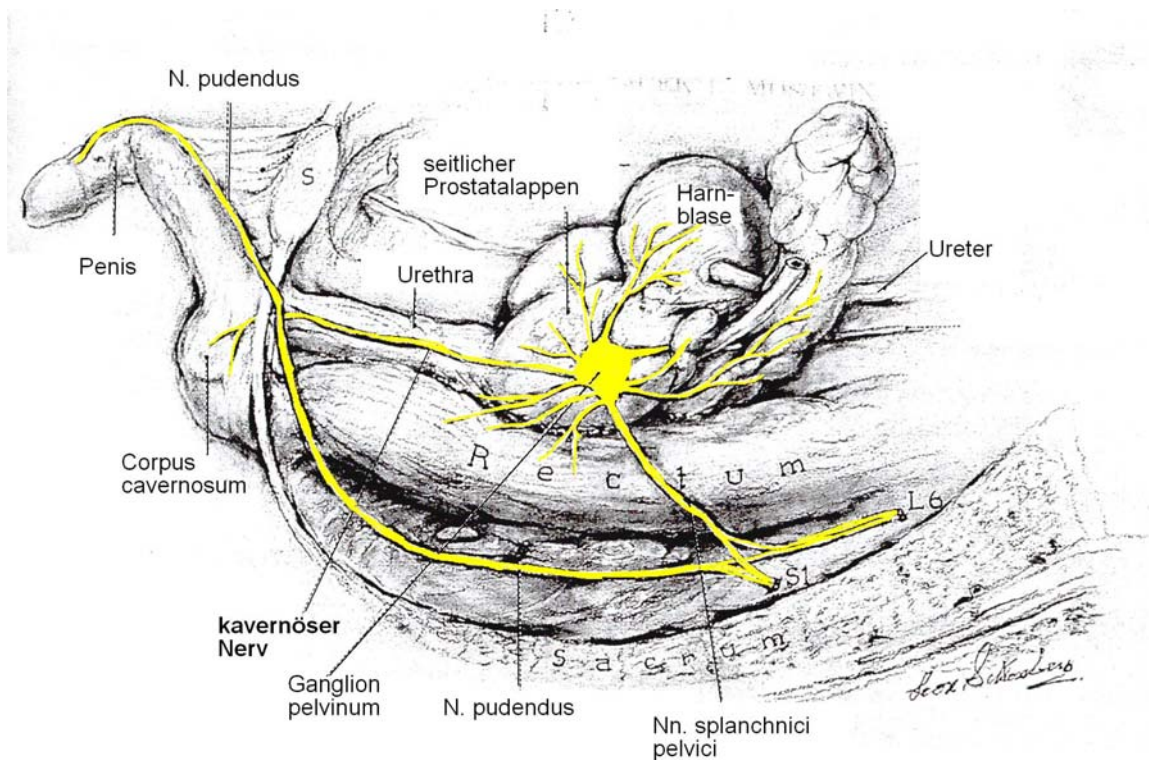


Abb. 2: Neuroanatomische Übersicht im Becken der Ratte (Nerven gelb dargestellt).

In der Mitte zeigt sich das Ganglion pelvinum auf der dorsolateralen Seite der Prostata.

Die kavernösen Nerven ziehen links erkennbar vom Ganglion nach kaudal zum Corpus cavernosum (modifiziert nach QUINLAN et al. 1989).

Im englischen Sprachgebrauch bezeichnet LANGWORTHY (1965) dieses Ganglion bei der Ratte als „pelvic ganglion“, während PURINGTON und Mitarbeiter (1973) vom „major pelvic ganglion“ sprechen (LANGWORTHY 1965, PURINGTON et al. 1973, DAIL et al. 1975).

Im Deutschen wird es als Ganglion pelvinum bezeichnet. Dieses Ganglion pelvinum befindetet

sich bei der Ratte jeweils proximo-dorsolateral auf dem dorsolateralen Prostatalappen und ist, wie sämtliche Nerven (in Abbildung 2 gelb dargestellt) und Gefäße auf der Prostata, von einer Faszie überzogen (ZHANG et al. 2001). Es liegt im so genannten „mesenteric fold“, welches von Blase, Urethra, Rektum, Samenstrang und Samenblasendrüsen gebildet wird. Das Ganglion der Ratte zeigt eine multilobuläre Struktur und wird zum einen vom sympathischen Nervus hypogastricus innerviert, welcher überwiegend aus postganglionären, unmyelinisierten Fasern besteht und aus dem Ganglion mesentericum (auch „hypogastric ganglion of Langworthy“ genannt) entspringt. Der N. hypogastricus verläuft eingebettet im Gekröse des Ureter und versorgt das Ganglion im kranialen Bereich (PURINGTON et al. 1973, DAIL et al. 1975). Zum anderen wird das Ganglion durch die parasympathischen Nervi splanchnici pelvici (im Englischen „pelvic nerve“ genannt) versorgt, welche in unmittelbarer Nähe der urogenitalen Arterien und Venen verlaufen und im dorsolateralen Bereich in das Ganglion eintreten (PURINGTON et al. 1973, BALL et al. 1992 b). Seine Innervation erhält das Ganglion bei der Ratte durch die Nervi splanchnici pelvici aus dem sechsten Lumbal- und ersten Sakralwirbel (PURINGTON et al. 1973).

Beim Mann wird das Ganglion ebenfalls als Ganglion pelvinum bezeichnet. Allerdings handelt es sich dabei um mehrere kleine Ganglien, die kollektiv zum Ganglion pelvinum zusammengefasst werden. Diese bilden als Plexus prostaticus auf der lateralen Seite der Prostata ebenfalls die Fortsetzung des Plexus hypogastricus (BENNINGHOFF 1993, WALSH 1998). Man kann den Plexus hypogastricus als Sammelzentrum für die sympathischen und parasympathischen Fasern der Beckenorgane bezeichnen. Er enthält sympathische Fasern aus dem N. hypogastricus und aus den sakralen Grenzstrangganglien, sowie die parasympathischen Fasern aus den Nervi splanchnici pelvici, früher auch als Nn. pelvici oder Nn. pelvini bezeichnet. Die somatomotorische und somatosensible Innervation der äußeren Geschlechtsorgane des Mannes erfolgt durch den N. pudendus (BENNINGHOFF 1993). Der Ursprung der parasympathischen Innervation ist die Zona intermedia S 2 bis S 4, die der sympathischen Innervation der thorakolumbale Anteil von T 11 bis L 2 (LEPOR et al. 1985, BENNINGHOFF 1993).

LUE et al. (1984) nennen die Nerven aus dem Foramen anterior von S 2 bis S 4 beim Menschen den Ursprung, der mit Nervenanteilen des N. hypogastricus den Plexus prostaticus bildet.

Von seinem histologischen Aufbau her handelt es sich bei der Ratte um ein gemischtes Ganglion, das cholinerge, adrenerge, purinerge NOS-haltige Nervenfasern und vasoaktive intestinale Polypeptid haltige Nervenfasern enthält (GRAZIOTTIN et al. 2002). Viele Ganglienzellen

erhalten sowohl einen parasympathischen wie auch einen sympathischen präganglionären Input (BENNINGHOFF 1993).

Kleinere Nervenabgänge aus dem Ganglion pelvinum innervieren bei Mensch und Ratte gleichermaßen die Glandula seminalis, den Vas deferens, die Prostata, den distalen Ureter, die Harnblase, das Rektum und die Urethra (PURINGTON et al. 1973, LEPOR et al. 1985, QUINLAN et al. 1989, BENNINGHOFF 1993). Die Nervenabgänge aus dem Ganglion pelvinum, die die Corpora cavernosi innervieren und somit eine Erektion bewirken können, werden als die kavernösen oder erektilen Nerven bezeichnet (LEPOR et al. 1985).

Die kavernösen Nerven werden bei der Ratte und beim Mann von Gefäßen begleitet und ziehen vom kaudalen Pol des Ganglion aus nach distal, wo sie über den gesamten Verlauf auf der Prostata, bedeckt von Faszie, zu verfolgen sind. Die kavernösen Nerven ziehen lateral zwischen Rektum und Urethra durch das Diaphragma pelvis zum Penis (LUE et al. 1984, BALL et al. 1992 b b). Auf der Oberfläche des Penis erfolgt über ein Netzgeflecht dieser Nerven eine Innervation der Rankenarterie (Arteria helicina) und des Musculus bulbocavernosus und somit der Corpora cavernosi bulbi (PURINGTON et al. 1973, LUE et al. 1983). Die Corpora cavernosi bulbi leisten den Hauptbeitrag zur Erektion und bilden den größten kavernösen Raum im Penis (PURINGTON et al. 1973). Eine Stimulation der kavernösen Nerven führt beim Menschen gleichermaßen wie bei der Ratte zu einem erhöhten intrakavernösen Druck und so zum Anschwellen des Penis (LUE et al. 1985, GIULIANO et al. 1995). Verletzungen dieser Nerven führen beim Mann und der Ratte zu einer erektilen Dysfunktion (GIULIANO et al. 1995).

Die Länge der sichtbaren kavernösen Nerven auf der Prostata beträgt bei der Ratte ca. 1 cm. Das Ganglion pelvinum der Ratte hat in etwa eine Größe von ca. 2 mm x 4 mm (PURINGTON et al. 1973).

Die kavernösen Nerven bestehen größtenteils aus postganglionären parasympathischen, sympathischen und somatosensorischen Fasern. Es handelt sich um einen gemischten Nerven, der sowohl aus myelinisierten als auch nicht-myelinisierten Nervenfasern besteht (LEESON und LEESON 1965, PURINGTON et al. 1973). Im proximalen und im ganglionnahen Abschnitt lassen sich sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen auch autonome Ganglienzellen finden, die aus dem Ganglion in den proximalen Nervenabschnitt ziehen (LEPOR et al. 1985, MARTINEZ-PINEIRO et al. 1994).

Eine Erektion wird durch die Stimulation der parasympathischen Nervenanteile induziert. Sie

bewirken eine Dilatation der Gefäße. Die sympathische Stimulation dagegen resultiert in einer Detumeszenz (VARDI et al. 1989). Neben der Erektion findet auch eine Kontraktion der Samenblasendrüse, des Ductus deferens und der Prostata statt, wodurch eine Ejakulation provoziert wird (BENNINGHOFF 1993).

2.2.2 Histologischer Aufbau der peripheren Nerven

Nervenfasern im peripheren Nervensystem verlaufen zu größeren Nervenbündeln zusammengefasst. Die Nervenfasern im engeren Sinne werden dabei auch als Neurit oder Axon, sowie Axon mit dazugehörenden Satellitenzellen bezeichnet und kennzeichnen sich besonders durch ihre Länge und ihren schnellen Informationstransport aus (THOMAS und OCHOA 1984, HESS und SINOWATZ 1992).

Das umgebende Bindegewebe wird aus drei unterschiedlichen Bindegewebshüllen gebildet, die 1876 von KEY und RETZIUS als Epineurium, Perineurium und Endoneurium bezeichnet worden sind (LUTHER 1988). Das Endoneurium beschreibt das unmittelbar die Nervenfasern umgebende Bindegewebe, das Perineurium fasst als straffes Bindegewebe zahlreiche Nervenfasern zu Nervenbündeln zusammen und das Epineurium stellt das Bindegewebe um die Bündel dar und wirkt auch als Schutzhülle und Verschiebeschicht (LUNDBORG 1987). Das Perineurium besteht aus mehreren Lagen flacher modifizierter Fibroblasten. Dabei können bis zu 15 Lagen an Lamellen aus Fibroblasten das Nervenbündel umgeben. Es stellt hauptsächlich eine Diffusionsbarriere zwischen den Nervenfasern und dem umgebenden Gewebe dar und kann daher auch als Gewebe-Nerven-Schranke bezeichnet werden. Umgeben vom Perineurium verlaufen die Axone in leicht welligem Verlauf eingebettet im Bindegewebe, dem so genannten Endoneurium. Das Endoneurium besteht aus Kollagenfasern, Fibroblasten und Kapillaren (HESS und SINOWATZ 1992). Um die Nerven sind die endoneuralen Kollagenfasern dicht gepackt und bilden so unterstützende Wände, die auch als „endoneurial tubes“ bezeichnet werden (LUTHER 1988). Im Epineurium, welches aus kollagenhaltigen Bindegewebsfasern und Fibroblasten

besteht, verlaufen neben den Nervenbündeln auch zahlreiche versorgende Blutgefäße. Dieses straffe Bindegewebe des Epineuriums füllt die Räume zwischen den Nervenbündeln aus und verankert damit die Nerven im umgebenden Gewebe (HESS und SINOWATZ 1992).

Die einzelnen Axone im peripheren Nervensystem werden von einer dünnen, zellulären Hülle umgeben, die Schwannsche Scheide genannt wird (siehe Abb. 3 a) (REITH und ROSS 1974). Diese Hülle besteht aus Schwannschen Zellen, die aus der Neuralleiste entstammen. Es gibt zwei Arten von Schwannschen Zellen, die myelinisierenden und nicht-myelinisierenden. Beide entwickeln sich aus derselben Fragmentzelle einer Neuralzelle. Diese reift erst zu einer Vorläufer-Schwannzelle und dann zu einer unreifen Schwannschen Zelle heran. Aus dieser unreifen Zellelinie entwickelt sich zum einen die nicht-myelinisierende Remak-Zelle, zum anderen, über eine Promyelin-Zelle, eine myelinisierende Schwannsche Zelle (JESSEN und MIRSKY 1999). Sie grenzen zusammen mit ihrer Basalmembran das Axon vom gefäßführenden Endoneurium ab. Innerhalb des Basalmenbranschlauches befinden sich sowohl die Schwannschen Zellen selber, als auch ihre Myelinscheiden und das Axon (HESS und SINOWATZ 1992). Sind in der Schwannschen Scheide Lipide in Form von Myelin abgelagert, so spricht man von markhaltigen oder myelinisierten Nervenfasern (REITH und ROSS 1974, CHAUDRY et al. 1993). Andernfalls handelt es sich um marklose oder nicht-myelinisierte Nervenfasern, welche von kleinerem Kaliber sind. Diese marklosen Axone werden zwar auch von Schwannschen Zellen eingehüllt, diese Zellen bilden aber nur sehr wenig oder gar kein Myelin (REITH und ROSS 1974). Die Mark- oder Myelinscheidenbildung beginnt während der Embryonalphase und setzt sich nach der Geburt fort. Die Myelinisierung beginnt mit der Einstülpung einer einzelnen Nervenfasers in die Schwannsche Zelle. Zuerst entsteht ein Mesaxon wie bei den marklosen Fasern. Mit fortschreitender Myelinisierung schiebt sich die Schwannsche Zelle mehrfach um das Axon, so dass das Axon von spiralig angeordneten Lagen von Membranen der Schwannschen Zellen eingehüllt wird (Abb. 3 b)(WHEATER 1987).

Somit besteht die Myelinscheide aus extrem feinen, eng beisammen liegenden Lipoproteinmembranen oder -lamellen, welche um das zentrale Axon gewickelt sind. Jede einzelne Lamelle stellt eine Lage der spiraligen Umwicklung dar (THOMAS und OCHOA 1984).

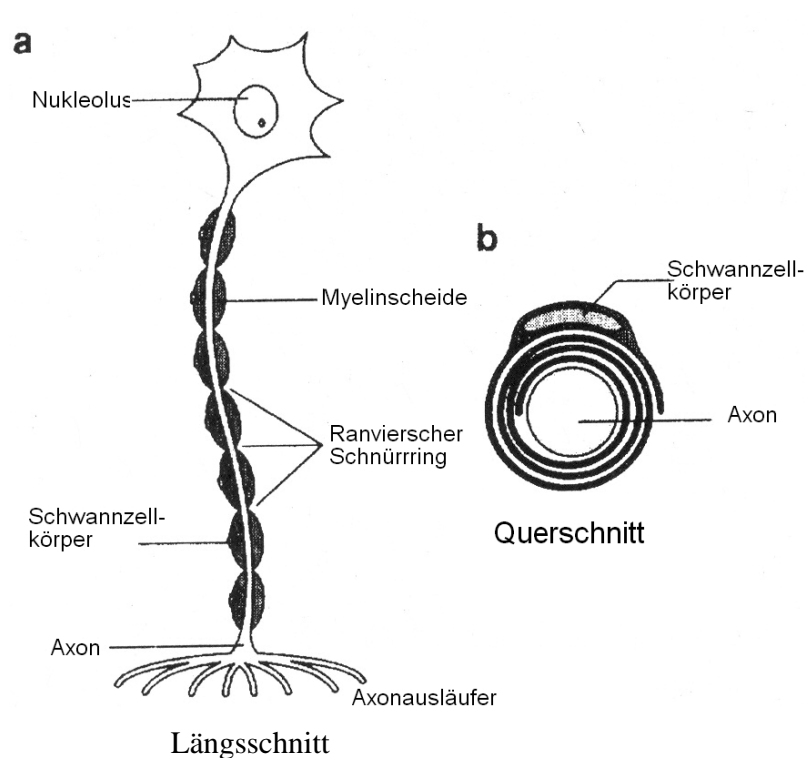


Abb. 3: Schematische Darstellung eines peripheren Nerven.
 In a wird der Aufbau eines Nerven im Längsschnitt dargestellt.
 Der Querschnitt (b) zeigt das Axon umwickelt durch eine Myelinscheide und
 die dazugehörige Schwannsche Zelle (modifiziert nach HEATH und RUTKOWSKI 1998).

Die Myelinscheiden zwischen den Ranvierschen Schnürringen werden als Internodium bezeichnet. Dabei umhüllt jede Schwannsche Zelle immer nur ein Axonsegment, das Internodium, in einer festgelegten Länge (REITH und ROSS 1974, HESS und SINOWATZ 1993). Dies ist meist auf einer Länge von 0,2 bis 1,5 mm der Fall. Das Internodium entspricht somit der Länge einer Schwannschen Zelle. Die Grenzen werden durch die Ranvierschen Schnürringe gebildet, da hier, wie auch in Abbildung 4 dargestellt, die Markscheide unterbrochen ist und nur Ausläufer der Schwannschen Zellen aneinander stoßen.

Der Zellkern der Schwannschen Zellen ist ellipsoidal-bohnenförmig gestaltet und liegt beim Säugetier exzentrisch (HESS und SINOWATZ 1993). Das Zytoplasma enthält Zellorganellen wie die Mitochondrien, das endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat (LUTHER 1988). Die Myelinscheide wird beim Längenwachstum der Nerven gebildet. Es beginnt mit dem Einsinken des Axons in die anliegende Schwannsche Zellen. Dann folgt eine scheinbare Rotation

des Axons um seine Achse und eine spiralförmige Aufwicklung einer Duplikatur der Schwann-Zellmembran, Mesaxon, um das Axon herum, bis eine kompakte Myelinscheide aus mehreren spiralgig verlaufenden Myelinlamellen gebildet ist (LUTHER 1988, HESS und SINOWATZ 1993).

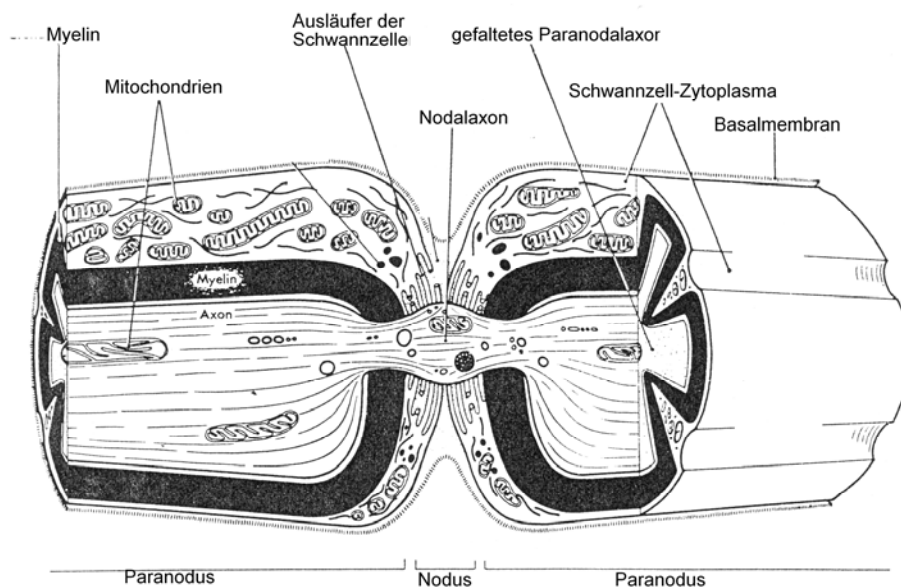


Abb. 4: Schematische Darstellung einer myelinisierten Nervenfaser am Ranvierschen Schnürring (modifiziert nach THOMAS und OCHOA 1984).

Schwannsche Zellen sind in der Lage zahlreiche intrinsische Faktoren zu exprimieren, welche eine Regeneration verletzter Nerven im peripheren und zentralen Nervensystem stimulieren können. Zu diesen Faktoren zählt unter anderem der „nerve growth factor“ (NGF), der erstmals von LEVI-MONTALCINI und ANGELETTI 1966 beschrieben wurde. Ebenfalls dazu zählen der „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF), der „glial cell line-derived neurotrophic factor“ (GDNF) und der „ciliary neurotrophic factor“ (CNTF) (FROSTICK et al. 1998).

Des Weiteren können Schwannsche Zellen Moleküle der extrazellulären Matrix produzieren, darunter auch Laminin, ein Hauptbestandteil der Basalmembran, und diese auch sezernieren. Dieses Laminin kann dann von verletzten Axonen aufgenommen werden und zur Regeneration

der verletzten Struktur genutzt werden (LUTHER 1988).

2.2.3 Regeneration peripherer Nerven

Nervenzellen verlieren nach ihrer Differenzierung zwar die Fähigkeit sich erneut zu teilen, eine Regeneration verletzter Nerven ist allerdings noch bedingt möglich. Die Nervenfasern des peripheren Nervensystems haben eine wesentlich größere Kapazität zur Regeneration als Nervenfasern des zentralen Nervensystems (IDE 1996). Die Regeneration findet dabei vom proximalen Nervenstumpf in Richtung des distalen Nervenstumpfes statt (BRECKNELL und FAWCETT 1996, IDE 1996).

Man kann zwischen verschiedenen Formen der Nervenverletzungen unterscheiden: sind sowohl Axon als auch Myelinscheide durchtrennt, die Basalmembran aber noch erhalten, so spricht man von einer Axonotmesis. Bei einer Durchtrennung aller Strukturen inklusive der Basalmembran spricht man von einer Neuronotmesis (CHAUDRY et al. 1993).

Nach einer Verletzung bilden die Axone im proximalen Nervenstumpf eine größere Anzahl von kollateralen und terminalen Fasersprossen, sogenannten Sprouts. Grundlage dafür ist das Längenwachstum der Nervenfasern, welches durch die amöboide Bewegung der Achsenzyklinderspitzen hervorgerufen wird (LUNDBORG 1987). Die Axone myelinisierter und unmyelinisierter Fasern sind im peripheren Nervensystem von Schwannschen Zellen umgeben, die eine Hauptrolle im Prozess der Regeneration spielen. Die Nervenfasern sind mit einer kontinuierlichen Basalmembran umgeben, welche aus einer extrazellulären Matrix besteht, die Kollagen Typ IV enthält (CHAUDRY et al. 1993).

Kommt es zu einer Verletzung oder Durchtrennung der Nervenfasern (in Abbildung 5 A dargestellt), so findet im distalen Nervenabschnitt ein Degenerationsvorgang, die so genannte Wallersche Degeneration, statt (Abb. 5 B).

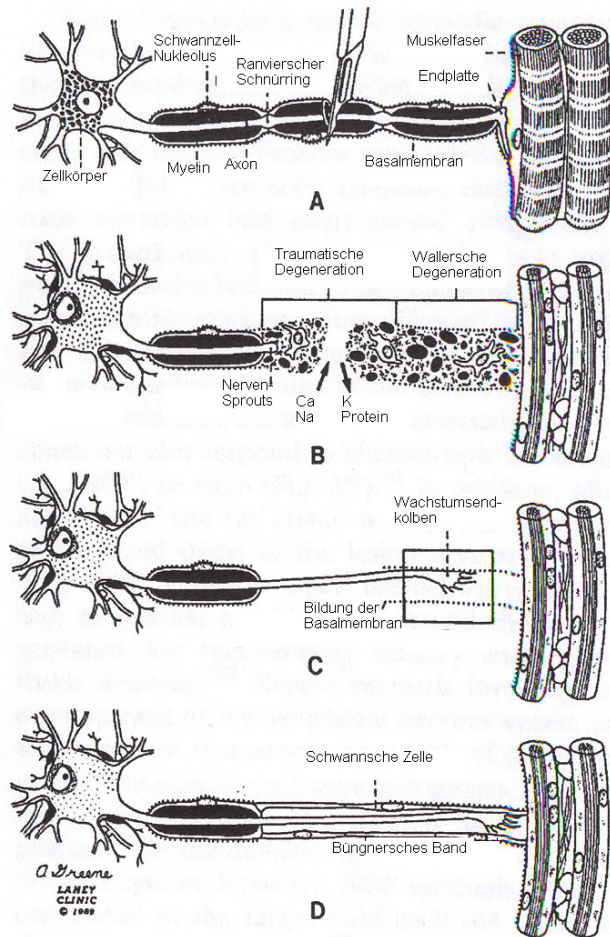


Abb. 5: Schematische Darstellung der Nervenregeneration peripherer Nerven.

Nach Durchtrennung des peripheren Nerven (A), tritt im proximalen Teil eine traumatische Degeneration und im distalen eine Wallersche Degeneration mit Veränderung der Zellkörper ein (B). Ab dem Ranvierschen Schnürring beginnt die Regeneration mit dem Wachstumskolben und der Bildung der Basalmembran (C). Die Myelinisierung des regenerierten Nervenabschnittes wird durch Schwannsche Zellen gesteuert (D).

(modifiziert nach SECKEL 1990)

Ein typisches Merkmal der Degeneration ist der Zerfall der myelinisierten Nervenfasern in so genannte Ovoide. Erstmals von RANVIER beschrieben, sind diese initialen Ovoide oftmals in der Mitte der internodalen Strecke zu finden, während interessanterweise nahe den Internodien die Nervenfasern auch nach einer Durchtrennung noch lange ihr normales Aussehen beibehalten

(LUBÍNSKA 1977).

Nach einer Axonotmesis unterliegt auch der proximale Anteil zu einem gewissen Grad einer traumatischen Degeneration, die im geringsten Fall nur bis zum nächsten Ranvierschen Schnürring reicht, im Maximalfall den Tod der gesamten Nervenzelle bedeutet (SECKEL 1990).

Der Degenerationsvorgang der Nervenfasern ist von ihrer Größe abhängig. So zeigen sehr kleine Nervenfasern zuerst Degenerationserscheinungen, während dicke myelinisierte Fasern häufig erst Veränderungen zeigen, wenn bereits alle dünnen Fasern zu Ovoiden zerfallen sind (LUBÍNSKA 1977). Innerhalb von 24 Stunden schwellen der proximale und distale Axonstumpf, bedingt durch eine Zytoplasma-Invasion der Schwannschen Zellen an und es zeigen sich Axoplasmaaufreibungen (SECKEL 1990, SUMMERS et al. 1995). Die Myelinscheiden zerfallen zu länglichen Markballen (LUTHER 1988). Die Wallersche Degeneration im distalen Nervenstumpf beginnt nahe der Läsion und setzt sich dann nach distal fort. Als eine Erklärung für die fortschreitende Degeneration wird die fehlende Versorgung der Zellen mit essentiellen neurotrophen Faktoren angesehen. Der sistierende axoplasmatische Fluss an neurotrophen Faktoren sorgt für einen Abfall dieser Faktoren unter ein kritisches Level, wodurch ruhende Schwannsche Zellen metabolisch aktiviert werden (LUBÍNSKA 1977).

SALZER und Mitarbeiter (1980) dagegen vermuten, dass nur Schwannsche Zellen, die Myelin aufgenommen haben, proliferieren und dass Myelinabbauprodukte, die während der Degeneration frei werden, einen mitogenen Stimulus auslösen. Diese zerstörten Myelinscheiden, der Zelldebris, sowie die Axone des distalen Segments degenerieren und werden von Makrophagen und Schwannschen Zellen phagozytiert. Gesunde periphere Nerven enthalten eine Population an ansässigen Makrophagen, von denen viele innerhalb des Endoneuriums liegen. Im distalen Nervenstumpf werden diese ansässigen Makrophagen durch Makrophagen, die aus dem Blutkreislauf hinzugezogen werden, unterstützt. Diese freien Makrophagen wandern speziell zu degenerierten Nervenfasern und können bereits nach 24 Stunden lokalisiert werden. Sie erreichen ihren Höhepunkt nach 2 bis 3 Tagen (CHAUDRY et al. 1993, STOLL und MÜLLER 1999). Sie beginnen damit Zerfallsprodukte zu entfernen und das zerstörte Axon bis zum nächsten Ranvierschen Schnürring abzubauen.

Bleibt bei einer Nervenquetschung die Basalmembran erhalten, so beginnen Schwannsche Zellen Bänder auszubilden. Diese Bänder werden nach ihrem Entdecker Büngnersche Bänder genannt (SECKEL 1990). Innerhalb von Stunden beginnen die Axone damit sich von den Ranvierschen

Schnürringen des proximalen Segments aus entlang der Büngnerschen Bänder zu regenerieren (SJÖBERG und KANJE 1990). Ab dem zweiten Tag dringen Makrophagen, gesteuert durch Faktoren aus dem distalen Nervenstumpf, über die Basalmembran ein und phagozytieren innerhalb von zwei Wochen sämtliche Myelinreste. Diese Proliferation ist stärker bei großen myelinhaltigen Axonen als bei kleineren unmyelinisierten Nervenfasern ausgeprägt. Es wird vermutet, dass die Makrophagen zusätzlich durch die Sezernierung von Zytokinen, wie Interleukin-1, die Schwannschen Zellen zur Proliferation während der Wallerschen Degeneration anregen (IDE 1996). Eine axonale Verlängerung wird durch wandernde Schwannschen Zellen vor allem aus dem distalen Nervenstumpf angeregt. TORIGOE et al. haben 1996 mittels Plastikfilmen gezeigt, dass besonders die Schwannschen Zellen aus dem distalen Nervenende die Nervenregeneration anregen. Im Vergleich zu Gruppen ohne wandernde Schwannsche Zellen zeigen sie deutlich längere Regenerate (TORIGOE et al. 1996). Dabei wird vermutet, dass die Schwannschen Zellen bereits vor der Wanderung proliferiert sind, da schon nach weniger als drei Tagen nach einem Nervendefekt eine übermäßige Zellteilung zu erkennen ist. Die dabei gebildeten reaktiven Schwannschen Zellen entsprechen den unreifen Schwannschen Zellen der Embryonalentwicklung, da sie diesen in ihrer Morphologie ähneln (TORIGOE et al. 1999).

Die Wallersche Degeneration im distalen Nervenstumpf regt zusätzlich die Schwannschen Zellen zur Produktion neurotropher Faktoren an. Die Regeneration peripherer Nervenfasern wird vermutlich durch die Synthese und Freisetzung so genannter neurotrophischer und chemotaktischer humoraler Faktoren aus Zellen im distalen Nervenstumpf angeregt. Diese Faktoren können sowohl das Wachstum als auch die Wachstumsrichtung beeinflussen (LUNDBORG 1987). Innerhalb der ersten 2 bis 3 Tage steigt beispielsweise der mRNA-Level an „nerve growth factor“ (NGF) deutlich an. Nach 3 bis 4 Wochen erreicht der Gehalt an mRNA von „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) seinen Höhepunkt (BRECKNELL und FAWCETT 1996, STOLL und MÜLLER 1999). Am proximalen Nervenstumpf beginnen, durch die neurotrophen Faktoren angeregt, Fasern aus den Ranvierschen Schnürringen zu wachsen. Diese Fasern nutzen die Büngnerschen Bänder dabei als eine Leitschiene um den Nervenspalt zu überbrücken (IDE 1996). Je größer dabei der zu überbrückende Spalt ist, desto eher kommt es zur Bildung von ungerichteten Kollateralen oder „Sprouts“, die den distalen Nervenstumpf nicht erreichen und wieder degenerieren. Die Regeneration beginnt am so genannten Wachstumsendkolben, „growth cone“, vom proximalen Stumpf ausgehend (Abb. 5 C). Dieser

Wachstumskolben spielt eine essentielle Rolle in der Axonführung und es wird angenommen wird, dass er zur Kontaktaufnahme mit Laminin und Fibronectin beiträgt. Diese beiden Glykoproteine sind Komponenten der Basalmembran der Schwannschen Zellen und stellen auch einen möglichen wachstumsfördernden Faktor dar (MILLARUELO et al. 1988, SECKEL 1990). Der Wachstumsendkolben repräsentiert den beweglichsten Teil der Nervenzellen und entwickelt bei regenerierenden Axonen zahlreiche lange dünne, fingerförmige Fortsätze, die Filopodien, welche sich in verschiedene Richtungen vorstrecken und wieder zurückziehen können (JANECKA 1987, LOCKERBIE 1987). Die Filopodien kontaktieren die Umgebung und sorgen für ein gerichtetes Wachstum der Nervenfasern aus dem Wachstumsendkolben. Sie suchen die Interaktion mit dem umgebenden Gewebe und treten auch in Verbindung mit Molekülen wie dem Nervenwachstumsfaktor. Die Entscheidung in welche Richtung das Wachstum stattfinden soll, hängt dann von der gegenseitigen Anziehung zwischen Filopodien und dem korrespondierenden Gewebsfaktor ab. Erstmals beschrieben ist dies 1928 durch RAMON Y CAJAL, der die Enden wachsender Nerven untersuchte (JANECKA 1987, LUNDBORG 1987, BRECKNELL und FAWCETT 1996).

Die Wachstumsrate regenerierender Axone kann bis zu 1 mm/ Tag betragen (BALL et al. 1992 b). Bereits wenige Tage nach einer Nervschädigung beginnt die Myelinisierung der Axone und in einem Zeitraum von 6 bis 8 Wochen findet eine vollständige Myelinisierung der neugebildeten Axone statt (BRECKNELL und FAWCETT 1996, IDE 1996, FROSTICK et al. 1998, STOLL und MÜLLER 1999). Mit fortschreitender Regeneration werden alle Axone von Schwannschen Zellen umgeben (Abb. 5 D). Deren Plasmamembran bildet eine Membranduplikatur, das Mesaxon. Dieses beginnt sich spiralförmig um das neugebildete Axon zu wickeln, um vorerst eine unreife Myelinscheide zu bilden (NATHANIEL und PEASE 1963). Nach 7 Tagen bildet sich eine Art Promyelin-Faser, ab dem 11. Regenerationstag lässt sich schon eine kompakte Myelinscheide erkennen, die sich bis zu 3,5 mal um das Axon wickeln kann. Es findet auch ein Dickenwachstum bei der Bildung der Myelinscheiden statt, doch bleibt dies hinter dem Längenwachstum zurück (FEASBY et al. 1981).

2.3 Techniken der Nervenrekonstruktion

2.3.1 Nerventransplantation

In der Vergangenheit wurde vielfach der Versuch unternommen, den Verlust der erektilen Nerven nach Prostatektomie durch Nerventransplantate zu ersetzen.

Bei Nerventransplantationen kann man im Allgemeinen zwischen autogener und allogener Nerventransplantation unterscheiden:

Unter einer allogenen Transplantation versteht man die Verwendung von Transplantaten, die von Individuen der gleichen Art stammen, sich jedoch genetisch unterscheiden. Bei dieser Art der Transplantation muss immer mit Abstoßungsreaktionen seitens des Empfängers gerechnet werden, die durch die unterschiedlichen Histokompatibilitätskomplexe (major histocompatibility complex MHC) der Individuen ausgelöst werden. Dieser ist bei jedem Individuum genetisch festgelegt (TRAUTWEIN 1990).

Das Gleiche gilt bei xenogenen Transplantaten, die von einer anderen Spezies stammen und noch wesentlich größere Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen (RODRIGUEZ et al. 2000).

Diese als Transplantations- oder Histokompatibilitäts-Antigene bezeichneten Proteine sind Strukturen auf der Oberfläche transplantierte Zellen, die im Empfänger immunologische Reaktionen auslösen und schließlich zur Abstoßung und Zerstörung dieser Fremdzellen führen. Beim Menschen spricht man dementsprechend von einem Human Leukocyte Antigen-System (HLA-System) (TRAUTWEIN 1990). Die Abstoßung des Transplantates richtet sich somit gegen das Endothel und die Myelinschicht, da diese von den Schwannschen Zellen des Spenders gebildet wurden und wie das Endothel Antigene des MHC-Komplexes tragen (LASSNER et al. 1989, RODRIGUEZ et al. 2000). Um diese Abstoßungsreaktion zu verhindern, muss der Empfänger eine Immunsuppression erhalten. Anders als bei Organtransplantationen, werden Nervenfasern im Allgemeinen durch Immunsuppressiva stark geschädigt und verlieren so ihre Regenerationsfähigkeit. Das trifft besonders auf die transplantierten Schwannschen Zellen zu, da sie nicht unmittelbar durch körpereigene Zellen ersetzt werden (LASSNER et al. 1993, BERGER und LASSNER 1994). Zwar bleibt das Nervengerüst erhalten, doch wird durch die zerstörten Schwannschen Zellen der Regenerationsprozess unterdrückt (KATSUBE et al. 1996). Aufgrund

der Neurotoxizität bisheriger Immunsuppressiva wie Cyclosporin A ist die Allotransplantation bisher die Ausnahme gewesen. Mit neuen Immunsuppressiva wie FK 506 lassen sich im Tierversuch in Hinsicht auf die Vermeidung möglicher Abstoßung der Schwannschen Zellen deutlich bessere Ergebnisse erzielen (FANSA et al. 1999). So können zwar bei einem immunsuppremierten Empfänger die Spender-Zellen erhalten bleiben und diese Zellen zu einem gewissen Grad auch eine Nervenregeneration stimulieren, allerdings muss nach Beendigung der Immunsuppression mit einer Abstoßung dieser Spender-Zellen und einer damit verbundenen Schädigung des Regenerates gerechnet werden (LASSNER et al. 1989).

Wesentlich bessere Ergebnisse lassen sich mit Transplantaten des gleichen Individuums erzielen. Erste experimentelle Nerventransplantationen mit einem autologen Nerventransplantat sind von PHILIPPEAUX und VULIPAN 1810 beschrieben, die ein Segment des N. lingualis zur Überbrückung eines Defektes des N. hypoglossus beim Hund verwendet haben (FIELDS et al. 1989). BAUDENS und VON LANGENBECK haben 1836 bzw. 1876 versucht, durch End-zu-End-Anastomosen Nervenstümpfe zu nähen. Erste klinische Anwendungen sind 1878 von ALBERT beschrieben, der die Nerventransplantation zur Überbrückung eines Defektes des N. medianus genutzt hat (FIELDS et al. 1989, BAUMANN 1991).

Tierversuche, bei denen eine allogene Nerventransplantation zur Regeneration des N. ischiadicus genutzt wurden, haben gezeigt, dass durch eine spannungsfreie End-zu-End-Anastomose ein bis zu 20 mm langes Segment überbrückt werden kann. Die Tiere zeigen nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr eine fast vollständige Wiederherstellung der motorischen Funktionen. Allerdings handelt es sich bei diesen Tieren um Ratten aus Inzuchtstämmen, bei denen weniger mit Abstoßungsreaktionen zu rechnen ist (FOIDART-DESSALLE et al. 1997).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Autotransplantation von Nervengewebe dar. Dabei werden dem Individuum körpereigene Nervenabschnitte entnommen und transplantiert. Da es sich um körpereigene und damit genetisch identische Zellen handelt, muss nicht mit einer Abstoßungsreaktion gerechnet werden. Nachteil dieser Methode ist, dass häufig nicht ausreichendes eigenes Nervengewebe zur Verfügung steht und Nervengewebe von anderen Körperstellen entnommen werden muss. Das hat einen Mobilitäts- oder Sensibilitätsverlust dieser betroffenen Region zur Folge. Zur Entnahme eines autologen Transplantates ist außerdem eine zusätzliche chirurgische Maßnahme nötig, was neben der Beeinträchtigung der Entnahmestelle auch zu einer Verlängerung der Operationszeit führt (BUTI et al. 1996, HEATH und

RUTKOWSKI 1998).

Des Weiteren kann man zwischen zellulären und azellulären Transplantaten unterscheiden. Letztere kennzeichnen sich dadurch, dass sie über keine vitalen Schwannschen Zellen verfügen. Während bei zellulären Transplantaten des N. ischiadicus eine Regenerierung und Myelinisierung schon nach einer Woche beobachtet werden kann und nach 8 Wochen eine Strecke von 4 cm überbrückt wird, ist dies bei azellulären nicht der Fall. Lediglich im proximalen Abschnitt ist eine axonale Regeneration und Wanderung der Schwannschen Zellen zu beobachten, während im distalen Anteil auch nach 24 Wochen keine Regeneration beobachtet werden kann. Dies deutet darauf hin, dass die alleinige Anwesenheit der Basalmembran in einem Transplantat nicht ausreichend ist und für die axonale Regeneration über längere Distanz vitale Schwannsche Zellen absolut notwendig sind (GULATI 1988). Somit kann nur eine Regeneration stattfinden, wenn vom proximalen Nervenstumpf aus eine ausreichende Migration Schwannscher Zellen in das azelluläre Transplantat erfolgt (RODRIGUEZ et al. 2000).

Bei den kavernenösen Nerven ist eine Rekonstruktion der Nerven durch autologe Transplantation des N. genitofemoralis beschrieben (QUINLAN et al. 1991 b, BALL et al. 1992 b). Dabei wird ein Teilabschnitt des N. genitofemoralis durch End-zu-End-Anastomose in den exzidierten Abschnitt des kavernenösen Nerven transplantiert. Der N. genitofemoralis eignet sich besonders für diese Autotransplantation, da er in etwa dem Durchmesser des kavernenösen Nerven entspricht und ein Verlust des N. genitofemoralis nur einen geringen Funktionsverlust des M. cremaster und der Hautsensibilität der Hüfte zur Folge hat. Außerdem ermöglicht seine Länge eine Mobilisation über eine größere Strecke und somit eine spannungsfreie Adaptation. So wird ein ca. 0,7cm langes Transplantat in einen 0,5cm großen Defekt des kavernenösen Nerven implantiert, um nach dem Zusammenziehen der Nervenenden ein Ausreißen des Transplantates zu vermeiden (BALL et al. 1992 b). Im neurohistologischen Aufbau sind allerdings deutliche Unterschiede zwischen den Nerven zu verzeichnen. So besteht der N. genitofemoralis vorwiegend aus stark myelinisierten Nervenfasern, der kavernenöse Nerv hingegen aus kleineren myelinisierten und unmyelinisierten Nervenfasern. Bei der Ratte lässt sich nach Transplantation des N. genitofemoralis auf den kavernenösen Nerv bei 30% der Tiere nach 3 Monaten und nach 6 Monaten bei 70% der Tiere eine Erektion beobachten (BALL et al. 1992 b). Auch bei einer Drehung des Transplantates um 180° ist ein gutes Anwachsen an den kavernenösen Nerv möglich. Auch hier kann 4 Monate post operationem bei 50% der Tiere nach Elektrostimulation eine Erektion erzielt

werden (QUINALN et al. 1991 b).

Vergleichbare Versuche beim Menschen bestätigen die Ergebnisse nicht und zeigen nur einen mäßigen Erfolg. Zwar lassen sich bei der Transplantation eines Nervenabschnittes bessere Ergebnisse hinsichtlich der Wiederherstellung der Erektion erzielen als ohne, dennoch sind diese bisher nicht zufriedenstellend (WALSH 2001).

Ein anderer Ansatz ist die Transplantation des N. suralis nach radikaler Prostatektomie beim Menschen. Hierbei ist bei nur ca. 30% der Patienten nach 12 Monaten mit einer spontanen Erektion zu rechnen, bei einer zusätzlichen medikamentösen Therapie mit Sildenafil (Viagra®, Pfizer Karlsruhe) dagegen über 45% (SCARDINO und KIM 2001, SLAWIN et al. 2002).

KIM et al. (2001) gehen davon aus, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine natürliche Erektion mit autologen Transplantaten des N. suralis nur in 26% der Fälle möglich ist. Außerdem hat diese Methode den Nachteil, dass durch die Entfernung des Nervus suralis in einigen Fällen die Bildung eines schmerzvollen Neuroms an der Entnahmestelle bewirkt wurde (SCARDINO und KIM 2001).

Ein weiteres Modell ist die Überbrückung des Nervendefektes mit einem Sehnentransplantat. BRANDT et al. haben 1999 bei Ratten versucht, einen Defekt des N. ischiadicus mit einem autologen Sehnentransplantat aus dem Rattenschwanz, das um die Nervenstümpfe gewickelt wird, zu überbrücken. Bereits nach 4 Wochen lassen sich myelinisierte Axone nachweisen und nach 12 Wochen zeigen sich deutlich formierte Minifaszikel. So wachsen die Axone entlang der parallelen kollagenen Fasern und auch Schwannsche Zellen wandern an diesen Fasern entlang. Dabei ist es möglich, dass die Fibroblasten der Sehne Wachstumsfaktoren ausschütten, die die Regeneration unterstützen. Dieses Modell ist somit eine weitere Möglichkeit der Nervenüberbrückung mit Transplantaten. Beim Menschen ist die Plantarsehne der Schwanzsehne der Ratte vom Aufbau her recht ähnlich. Es bestehen daher Überlegungen, diese für die klinische Anwendung zu nutzen (BRANDT et al. 1999).

2.3.2 Silikonröhrchen als künstliche Leitschiene

Zur Regeneration verletzter oder durchtrennter Nerven besteht die Möglichkeit, neben autologer Nerventransplantation mit Hilfe von künstlichen oder natürlichen Leitschienen eine Nervenregeneration zu stimulieren.

Das Prinzip dieser Leitschienen besteht darin, das proximale und distale Nervenende in ein Röhrensystem zu führen, welches leer oder aber mit Substanzen gefüllt ist, die die Regeneration unterstützen. Dabei kann ein Röhrchen verwendet werden oder aber ein formbares Material in rechteckiger Form, das um die Nervenstümpfe gewickelt wird und somit ebenfalls ein Röhrensystem bildet. Darin werden dann die Nervenstümpfe durch Einzelhefte oder durch eine andere Methode fixiert, um ein Herausgleiten zu vermeiden. Diese Systeme bieten ebenfalls eine effektive Prothese für die Regeneration (ASHUR et al. 1987, FIELDS et al. 1989).

Erste Versuche, verletzte Nerven zu rekonstruieren, sind schon 1880 von GLÜCK dokumentiert worden. Dieser versuchte mit Hilfe von ausgehöhlten Knochen durchtrennte Nerven beim Huhn und Kaninchen zu rekonstruieren. VON BÜNGNER war es 1891 erstmals möglich, die erfolgreiche Regeneration eines 1cm langen resezierten Teilstückes des N. ischiadicus beim Hund mit Hilfe einer menschlichen Oberarmarterie über 43 Tage hinweg zu dokumentieren (FIELDS et al. 1989). 1955 berichtete GARRITY über Versuche mit künstlichen Materialien, wie Polyethylen, Polyvinyl oder Gummi, eine Wiederherstellung bei Verletzungen des Nervus radialis beim Menschen zu bewirken. Bei allen drei Methoden waren keinerlei Anzeichen einer Regeneration zu verzeichnen (FIELDS et al. 1989). Erste erfolgreiche Versuche beim Menschen mit künstlichen Leitschienen wurden von CONLEY 1955 unternommen. Nach radikaler Parotidektomie wurden 4 gefensterter Plastikzylinder über die Anastomosen nach Nerventransplantation befestigt und somit die Annäherung der Nervenenden erleichtert und die Narbenbildung und Verwachsungen mit dem umliegenden Gewebe reduziert. CONLEY (1955) konnte so zum Teil eine Regenerationsrate von bis zu 90% erreichen.

Als Leitschienen zur Nervenregeneration dienen heute vor allem Silikonröhrchen. Dabei kann zwischen permeablen und undurchlässigen Silikonröhrchen unterschieden werden. Neben Silikonröhrchen eignen sich auch Röhrchen aus anderen Materialien wie zum Beispiel Polyethylen, Polyvinylchlorid oder Gummi (FIELDS et al. 1989). Idealerweise sollte das

Material für den Körper gut verträglich, dünn, flexibel und durchsichtig sein und keine pathologischen Prozesse wie Verwachsungen, Fibrose, Ischämie oder Ödeme auslösen.

DUCKER und HAYES zeigten 1968 bei 36 Hunden und 6 Schimpansen, dass dünne Silikonröhrchen bei Nervenverletzungen in Versuchen im Vergleich zu herkömmlichen chirurgischen Anastomosen oder Kollagenmaterialien die am besten geeigneten Materialien darstellen. Sie haben bei einer Langzeitstudie von über 3 Jahren beim Schimpansen die Vorteile dieses Materials, wie zufriedenstellende Regeneration, geringe Infektionsneigung und geringe Narbenbildung, sowie fehlende Abstoßungsreaktion seitens des Körpers und Reaktion der Nerven auf das Fremdmaterial beschrieben. Ebenso haben sie erkannt, dass bei einem Silikonröhrchen der Durchmesser ungefähr 2,5 bis 3 mal so groß sein sollte, wie der des Nerven, um eine Quetschung des Nerven zu vermeiden. Außerdem sind dünnwandige Röhrchen besser geeignet, da sie weniger Neurome auslösen (DUCKER und HAYES 1968).

1982 wird von LUNDBORG und Mitarbeitern die Wirksamkeit dieser künstlichen Leitschienen aus Silikon bei der Rekonstruktion des N. ischiadicus bei Ratten bestätigt. Sie konnten zeigen, dass bei Ratten auf einer Strecke von 10 mm bis 15 mm eine Regeneration des Nerven im Röhrchen möglich ist. So bildeten sich im Röhrchen Nerven, die zu Faszikeln organisiert und von einem regenerierten Perineurium umgeben waren und ein Längenwachstum in Richtung distaler Nervenstumpf zeigten. Längere Strecken als 15 mm sind jedoch nur sehr selten durch Silikonröhrchen zu überbrücken (LUNDBORG et al. 1982 a und b).

Es ist von entscheidender Bedeutung, dass neben dem proximalen auch der distale Nervenstumpf an der Röhrchenwand fixiert wird, um eine Regeneration zu bewirken. So verhindert das Fehlen des distalen Nervenstumpfes im Silikonröhrchen eine ausreichende Nervenregeneration (LUNDBORG et al. 1982 a, DANIELSEN et al. 1983, KIM et al. 1994).

Wichtig ist es dabei, hervorzuheben, dass nicht die Röhrchenlänge der limitierende Faktor für die Regeneration ist, sondern der Abstand zwischen dem proximalen und distalen Nervenstumpf innerhalb des Silikonröhrchens (HENRY et al. 1985). So haben unter anderem DANIELSEN et al. (1983) zeigen können, dass bei der Ratte über einen Nervenspalt von 10 mm Länge zwischen proximalem und distalen Nervenende eine erfolgreiche Regeneration möglich ist, darüber hinaus aber kein Nervenwachstum stattfindet (DANIELSEN et al. 1983).

ZHANG et al. (1997) beschreiben die Notwendigkeit des distalen Nervenstumpfes für eine erfolgreiche Regeneration innerhalb des Silikonröhrchens. Dabei zeigen sie, dass Länge und

Größe des distalen Abschnittes keinen direkten Einfluss auf die Regeneration haben. Ebenso muss dieser auch nicht mehr mit dem Zielorgan verbunden sein. Vielmehr ist allein die Anwesenheit eines distalen Nervenanteils zur Exprimierung neurotropher Faktoren nötig (ZHANG et al. 1997). Ähnliches können DIAZ-FLORES et al. (1995) bestätigen. So ist die Anwesenheit des distalen Nervenabschnittes für die Stimulation von Schwannschen Zellen, Fibroblasten, Makrophagen und Gefäßeinsprossungen von besonderer Bedeutung. Bei einem Modell, bei dem zwei distale Nervenabschnitte in die Röhrchen implantiert werden, lassen sich zwar diese neurotrophen Faktoren nachweisen, allerdings kommt es nur zur Ausbildung eines Pseudo-Nerven. Ein Axonwachstum findet nur ausgehend vom proximalen Nervenstumpf aus statt (DIAZ-FLORES et al. 1995). Der Röhrchendurchmesser ist so zu wählen, dass es zu keiner Quetschung der Nervenstümpfe kommt, da nur ein ausreichend großer Durchmesser ein Wachstum der Nerven gewährleistet. Außerdem ist mit einer Schwellung der Nervenstümpfe zu rechnen. So ermöglicht ein größerer Durchmesser auch die Bildung einer dickeren Fibrinmatrix (DANIELSSON et al. 1996, DAHLIN und LUNDBORG 2001).

Die Regeneration im Silikonröhrchen lässt sich in mehrere Phasen unterteilen:

Erstens die posttraumatische Phase, welche etwa eine Woche dauert. Bereits nach wenigen Tagen setzt die Phase der Migration und Elongation ein, wenige Tage später die Phase der Differenzierung und Reifung. Nach einer Woche beginnt die Phase des axonalen Wachstums, welche etwa 12 Wochen andauert. Bereits ab der zweiten Woche beginnt die Myelinisierung der neugebildeten Axone (FIELDS et al. 1989).

Die Wachstumsrate bei regenerierenden Nerven wird bei der Ratte beim N. ischiadicus mit 1 mm/ Tag angegeben (GIBSON et al. 1991, BALL et al. 1992 b, BRANDT et al. 1999). Eine ähnliche Wachstumsrate dürfte auch bei anderen peripheren Nerven gegeben sein.

In der anfänglichen posttraumatischen Phase strömt in der Regel in den Röhrcheninnenraum bereits nach wenigen Stunden Blut und Gewebsflüssigkeit (Abb. 6, Seite 30). Diese enthält neurotrophe Faktoren (unter anderem CNTF und NGF), sowie zahlreiche Entzündungszellen und Zytokine (DAHLIN und LUNDBORG 2001). Der proximale Nervenabschnitt unterliegt einer traumatisch bedingten Degeneration, die maximal bis zum nächsten Ranvierschen Knoten fortschreitet (SECKEL 1990). Um eine Regeneration der Nerven zu ermöglichen ist ein Längenwachstum der Axone nötig, das durch den Wachstumsendkolben („growth cone“), wie schon bei der Regeneration der Nerven beschrieben, gesteuert wird. Innerhalb von Tagen

formiert sich in dem Röhrchen zwischen dem proximalen und dem distalen Nervenstumpf eine Fibrinmatrix, die für den Regenerationsprozess entscheidend ist. Ist der zu überbrückende Defekt zu lang, so kann sich keine ausreichende Fibrinmatrix bilden, was zu keinem weiteren Nervenwachstum und einer Degeneration der Nerven führt. Auch der Innendurchmesser ist entscheidend für die Matrixbildung. Ein größerer Durchmesser erlaubt die Bildung eines größeren Regenerates und eine schnellere Migration von Schwannschen Zellen (BUIJT et al. 1996). Die Matrix enthält auch Fibroblasten, Fibronectin, Leukozyten, Granulozyten und Erythrozyten. Innerhalb dieser Matrix kommt es zur Migration von Makrophagen und Schwannschen Zellen aus dem proximalen Nervenstumpf, welche sich innerhalb der Matrix formieren (LE BEAU et al. 1988 a, FIELDS et al. 1989, SCHRÖDER et al. 1993, DAHLIN und LUNDBORG 2001). Im verletzten Nervenabschnitt findet eine Wallersche Degeneration statt, bei der die Schwannschen Zellen des distalen Nervenstumpfes die zerstörte Myelinscheide phagozytieren (SECKEL 1990, HEATH und RUTKOWSKI 1998). Es folgt bereits wenige Tage später die Migration von Zellen in die Fibrinmatrix. Vaskuläre Zellen und Fibroblasten strömen in das Röhrchen und bilden innerhalb der ersten 14 Tage an der Innenwand eine Schicht aus mehreren Lagen (Abb. 6, Seite 30). Die Axone wachsen vom proximalen Abschnitt aus in die Fibrinmatrix ein (DAHLIN und LUNDBORG 2001). Schwannsche Zellen unterteilen die neugebildeten Axone in kleinere Axonbündel und umrunden diese, wie es auch in Abbildung 6 gezeigt wird (LE BEAU et al. 1988 a). Die Phase der Zellwanderung geht in die Phase der Differenzierung von neuralem und nicht-neuralem Gewebe über. Es kommt zum Verzweigen der Axone. Je weiter die Regeneration fortschreitet, desto mehr findet eine Trennung in myelinisierte und nicht-myelinisierte Nerven und deren Bündelung statt. Schwannsche Zellen und Fibroblasten bündeln die Axonbündel zu Faszikeln und bilden eine Perineuralschicht ähnlich dem Originalnerv (FIELDS et al. 1989). Bereits 18 Tage nach der Nervenverletzung lassen sich eine durchgehende Perineuralschicht und eine leichte Myelinisierung der Axone erkennen (SCHRÖDER et al. 1993).

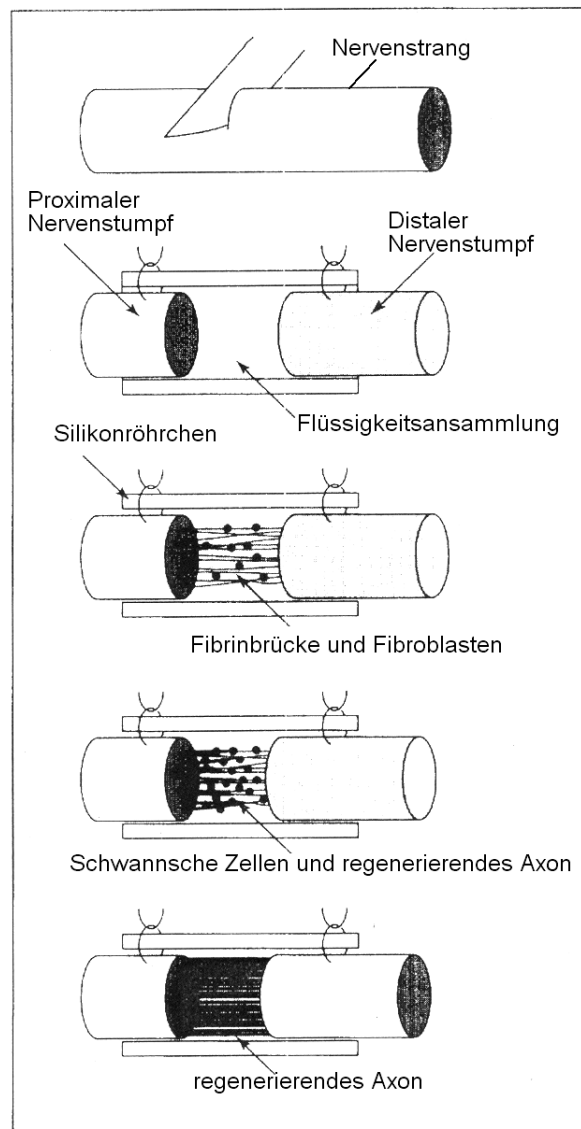


Abb. 6: Modell der Regeneration peripherer Nerven innerhalb eines Silikonröhrchens (modifiziert nach HEATH und RUTKOWSKI 1998).

Nach der zellulären Proliferation im Röhrchen schließt sich das axonale Längenwachstum an. Das Längenwachstum findet vor allem in den ersten 3 Monaten der Regeneration statt und lässt danach stark nach. Der neugebildete Nerv zeigt eine runde Struktur, ist aber im Durchmesser deutlich geringer als der Originalnerv (LE BEAU et al. 1988 b). Histopathologisch lassen sich

eine deutliche Trennung in Epineurium, Perineurium und Endoneurium mit myelinisierten und nicht-myelinisierten Nervenfasern feststellen (HENRY et al. 1985). Die Myelinisierung stellt nicht nur den Prozess der Formation der multilaminaren Schichten dar, es findet auch eine Differenzierung in internodale Regionen und Ranviersche Schnürringe statt. Bereits ab der dritten Woche beginnt die Myelinisierung, auch wenn zu diesem Zeitpunkt das Längenwachstum noch nicht abgeschlossen ist (FIELDS et al. 1989).

Typischerweise zeigt sich der regenerierte Nervenstrang als ein dünnes Kabel, das im Zentrum des Röhrchens entlang zieht und von dessen Innenwand durch eine Flüssigkeitsschicht getrennt ist. Es liegen somit keine Verwachsungen zwischen Nervenstrang und dem Röhrchen vor (HENRY et al. 1985). Bei histologischen Untersuchungen des N. ischiadicus konnte die runde Form des Regenerates bestätigt werden. Der Originalnerv zeigt eine eher ovale Form. Dies ist auf die Spannung beim Größenwachstum des Individuums zurückzuführen ist. Dieses Größenwachstum bewirkt eine Streckung des Nerven und lässt ihn eine eher ovale Form annehmen. Das Regenerat dagegen kann sich unter einigermaßen spannungsfreien Bedingungen entwickeln und weist daher eine runde Form auf (JENQ und COGGESHALL 1986).

Das Röhrchen bietet somit eine Leitschiene, welche eine Ausrichtung des Nervenstumpfes bewirkt, eine Lageveränderung des Nervenstumpfes verhindert und einem ungerichteten Wachstum, dem sogenannten Sprouting, entgegen wirkt. Es stellt aber auch ein gutes Wachstumsmilieu dar, in dem sich Wachstumsfaktoren sammeln und eine longitudinale Vaskularisation durch intraneurale Gefäße gegeben ist. Es bietet weiterhin eine Schutzfunktion für das regenerierende Gewebe, indem es eine Kompression durch Verwachsungen sowie Fibrosierung mit dem umgebenden Gewebe verhindert (FIELDS et al. 1989, SECKEL 1990). Wie bereits erwähnt, findet auch keine Verwachsung der regenerierten Nerven mit dem Silikonröhrchen statt, so dass eine Entfernung der Leitschiene nach einiger Zeit ohne größere Schädigung des neuen Nerven stattfinden kann (LEHMAN und HAYES 1967).

Im Vergleich zu anderen chirurgischen Maßnahmen, bietet die Röhrchenimplantation auch den Vorteil, dass nur ein chirurgischer Knoten an jedem Nervenende nötig ist, um den Nerven im Röhrchen zu fixieren. Dies ist wesentlich weniger traumatisch für den Nerv, der auf die Manipulation mit Schwellung und Verklebung reagiert (LEHMAN und HAYES 1967, SECKEL 1990).

Neben den neugebildeten Nervenfasern lassen sich auch kleinste Arterien, welche in das

Silikonröhrchen einsprossen, feststellen (DAHLIN und LUNDBORG 2001). Dies hat zu Überlegungen geführt, neben dem Nervenstumpf auch eine Arterie zur Sauerstoff- und Nährstoffversorgung mit in das Röhrchen zu implantieren. Über den ständigen Pumpmechanismus können außerdem weitere neurotrophe Faktoren herantransportiert werden (KOSAKA 1990). Permeable Silikonröhrchen haben im Vergleich zu nicht-permeablen Röhrchen keinen entscheidenden Vorteil gezeigt. In den ersten Tagen nach der Implantation lässt sich bei permeablen Röhrchen ein verstärktes Axonwachstum feststellen. Bereits nach einer Woche zeigt sich ein aber deutlich verstärktes Wachstum in nicht-permeablen Röhrchen (DANIELSSON et al. 1996, DANIELSSON et al. 2001). Zwar lässt sich eine Diffusion von Nährstoffen und ein Einsprossen von Blutgefäßen durch die Löcher oder permeablen Leitsysteme feststellen, dennoch findet im Vergleich zu nicht-permeablen Systemen ein geringeres Nervenwachstum statt (DAHLIN und LUNDBORG 2001). Vermutlich kommt es neben dem Eindringen von Wachstumsfaktoren und Nährstoffen auch zu einer vermehrten Ansammlung von so genannten "putative inhibitory factors", welche sich negativ auf die Regeneration auswirken und darüber hinaus Entzündungen auslösen können (BUTI et al. 1996).

Es besteht außerdem die Möglichkeit, Röhrchen aus resorbierbaren Materialien wie Polyester oder Polymeren aus Kollagen-Glukosaminglykanen zu verwenden. Diese Materialien werden nach einer gewissen Zeit vom Körper selbstständig abgebaut und stellen damit keinen dauerhaften Fremdkörperreiz dar (FIELDS et al. 1989). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass keine zweite Operation zur Entfernung der Röhrchen durchgeführt werden muss. Allerdings stellt die Resorbierbarkeit der Polymere auch einen Nachteil dar, da dies auf Kosten der Stabilität der Leitschiene geht. So konnten HENRY et al. (1985) bei Versuchen am N. ischiadicus feststellen, dass die Wände resorbierbarer Röhrchen anschwellen sobald eine Hydrolyse stattfindet. Dieses Anschwellen führt zum Teil zu einer Verkleinerung des Innendurchmessers und einer damit verbundenen Komprimierung des Nervenregenerates. Dadurch zeigen resorbierbare Röhrchen mit einem kleinen Durchmesser auch eine deutlich geringere Anzahl an myelinisierten Nervenfasern als vergleichbare Röhrchen mit sehr großem Durchmesser von über 0,8 mm (HENRY et al. 1985).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den Nerv nicht in einem Röhrchen zu fixieren, sondern ein Netz aus Polyglactin um die beiden Nervenstümpfe zu wickeln und so ein Röhrchen zu formen. MOLANDER und Mitarbeiter (1982) haben in Versuchen an Kaninchen einen 7 mm

langen Defekt des Nervus tibialis mit einem 8 x 15mm großen Netz umwickelt. Die Fixierung kann hier durch Fäden im gesunden Nervenabschnitt stattfinden und stellt keinen weiteren traumatischen Reiz für das durchtrennte Nervengewebe dar. Dieses Netz besteht allerdings nur innerhalb der ersten Woche in seiner vollständigen Form und zerfällt dann langsam in kleinere Fragmente, die vom Körper resorbiert werden. Dieses Netz soll den Nervenspalt überbrücken, bis sich eine neue Hülle durch proliferierende Zellen gebildet hat (MOLANDER et al. 1982). Allerdings lässt sich damit nur in der Anfangsphase der Nervenregeneration ein Vorteil mit resorbierbaren Materialien erzielen, da durch einen vorzeitigen Abbau dieser Leitschienen vor einer vollständigen Beendigung des Nervenwachstums kein geeignetes Milieu aufrechterhalten wird und auch die Richtungsführung der neugebildeten Axone über längere Zeit entfällt. Der frühzeitige Abbau der Materialien hat auch eine Formveränderung der Röhrchen zur Folge. Polyglactin kann daneben auch Entzündungsreaktionen hervorrufen (HEATH und RUTKOWSKI 1998).

Neben der Anwendung bei Verletzungen des N. ischiadicus, lassen sich im Tiermodell auch Verletzungen der kavernen Nerven mit Hilfe von Silikonröhrchen therapieren. BALL et al. (1992 a) haben nach bilateraler Exzision von 5 mm der kavernen Nerven bei der Ratte eine Rekonstruktion mit Silikonröhrchen durchgeführt. Die Nervenenden werden im Röhrchen mit einem 10-0 Nylon-Faden fixiert und die Röhrchen noch zusätzlich mit einem Matrigel, bzw. Matrigel kombiniert mit einem Wachstumsfaktor, gefüllt. Bereits nach 3 Monaten ist mit einer Überbrückung des Nervendefekts und Wiederherstellung der Potenz nach Elektrostimulation bei rund 30% der Ratte mit Matrigel gefüllte Silikonröhrchen und bei 50% der Ratten mit Matrigel und Wachstumsfaktor zu rechnen. Bei einer Kontrollgruppe mit reiner Nervenablation ist auch nach 4 Monaten bei nur 11% der Tiere eine Erektion zu erwarten. Dies macht dieses Verfahren besonders für die Nervenrekonstruktion nach radikaler Prostatektomie interessant (BALL et al. 1992 a). Neben der Implantation reiner Silikonröhrchen ergibt sich so auch die Möglichkeit, den Innenraum der Röhrchen mit Flüssigkeit oder Zellen zu füllen und damit auch direkten Einfluss auf den Nerven und seine Regeneration zu nehmen (SECKEL 1990).

2.3.3 Silikonröhrchen gefüllt mit Schwannschen Zellen

Neben der Verwendung von reinen Silikonröhrchen oder vergleichbaren Leitsystemen als Leitschienen zur Nervenregeneration, besteht die Möglichkeit diese Silikonröhrchen mit kultivierten Schwannschen Zellen zu füllen. Leere Röhrchen ohne vitale Zellen sind oftmals nicht ausreichend, um längere Distanzen zu überbrücken und eine zufriedenstellende Regeneration zu bewirken (HEATH und RUTKOWSKI 1998).

Beobachtungen der allgemeinen Nervenregeneration und Transplantation zellulärer Basalmembranen mit Schwannschen Zellen in Vergleich zu azellulären haben die Bedeutung der Schwannschen Zellen bei der Wiederherstellung verletzter Nerven im peripheren Nervensystem gezeigt. Aufgrund ihrer Fähigkeit, aktiv neurotrophe Faktoren zu sezernieren und die Nervenregeneration zu fördern, indem sie in der Lage sind Büngnersche Bänder zu formen, welche als Leitschiene für weiteres Axonwachstum dient, stellen Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen eine gute Alternative zur autologen Nerventransplantation dar. Neben der Anwendung von Schwannschen Zellen bei Verletzungen im zentralen Nervensystem, ist ihre Anwendung bisher vor allem bei Verletzungen des N. ischiadicus positiv dokumentiert worden (ANSSELIN et al. 1997).

Schwannsche Zellen lassen sich aus Nervenabschnitten des N. ischiadicus gewinnen und kultivieren. Diese können tiefgefroren aufbewahren werden und sind so nach erneuter Anzüchtung uneingeschränkt verfügbar (WEIDNER et al. 1999). Dabei eignen sich insbesondere autologe Schwannsche Zellen zur Therapie von Nervenverletzungen, da bei allogenen Zellen mit Abstoßungsreaktionen durch den Empfänger aufgrund unterschiedlicher Histokompatibilitäts-Antigene gerechnet werden muss. Schwannsche Zellen sind immunogen und können als Antigen präsentierende Zellen im Nervengewebe funktionieren, da sie sowohl Histokompatibilitäts-Antigene der Klasse I als auch Klasse II besitzen (BRYAN et al. 1996). So werden allogene Schwannsche Zellen innerhalb kurzer Zeit durch körpereigene Infiltrate aus T-Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen oder natürlichen Killerzellen abgebaut und es wird von Seiten des Empfängers versucht, sie durch körpereigene Schwannsche Zellen zu ersetzen (TRAUTWEIN 1990, MOSAHEBI et al. 2002).

Die durch Kultivierung konservierten und vermehrten autologen Schwannschen Zellen lassen

sich in künstliche Leitsysteme wie Silikonröhrchen einbringen, aber auch azelluläre Transplantate der Basalmembran oder Venen können mit diesen Zellen angefüllt werden (GULATI et al. 1995).

Die transplantierten Schwannschen Zellen verhalten sich ähnlich den körpereigenen Schwannschen Zellen und unterstützen diese. So lassen sich bei denen durch Kultivierung konservierten und vermehrten oder durch Transplantation übertragenen Schwannschen Zellen keinerlei Veränderung in ihrer Fähigkeit zur Nervenregeneration feststellen (MOSAHEBI et al. 2002). Bereits nach wenigen Tagen sind erste Anzeichen einer Nervenregeneration zu beobachten. Die Schwannschen Zellen beginnen den Spalt im Silikonröhrchen zu überbrücken, Büngnerscher Bänder zu formen und neue Axone umgeben. BRYAN et al. (1996) zeigen, dass bereits nach 2 Wochen in künstlichen Leitsystemen, welche mit Schwannsche Zellen bestückt sind, statistisch signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden können (BRYAN et al. 1996).

Auch LEVI et al. (1997) haben gezeigt, dass bei Primaten autologe Schwannsche Zellen in künstlichen Leitschienen im Vergleich zu Leitschienen, die mit einem Medium gefüllt sind, eine verbesserte Regeneration peripherer Nerven bewirken. So binden sich in Röhrchen mit Schwannschen Zellen deutlich mehr myelinisierte Axone als in vergleichbaren Röhrchen ohne Schwannsche Zellen (LEVI et al. 1997).

Gerade bei Nervenunterbrechung über eine längere Strecke als 10 mm, lassen sich durch transplantierte Schwannsche Zellen bessere Ergebnisse bei neurogener Regeneration erwarten. Der distale Nervenabschnitt ist häufig alleine nicht in der Lage genügend neurotrophe Faktoren zu sezernieren, die den relativ weit entfernten proximalen Stumpf erreichen können (ANSSELIN et al. 1997). Die körpereigenen Schwannschen Zellen wiederum sind oftmals ebenfalls nicht in der Lage vom proximalen Nervenende aus über längere Strecken zu wandern, um den Nervenspalt zu überbrücken. Eine zusätzliche Anzahl an Schwannschen Zellen unterstützt daher eine schnellere und effektivere Ausbildung der Büngnerschen Bänder als Leitschiene. ANSSELIN et al. (1997) beschreiben, dass eine Regeneration peripherer Nerven mit Röhrchen, welche mit Schwannschen Zellen gefüllt sind, im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Röhrchen nur mit PBS gefüllt) deutlich bessere Ergebnisse erzielt. Gleichzeitig lässt sich aber auch zeigen, dass erst ab einer gewissen Anzahl von Schwannschen Zellen in den Leitschienen eine verbesserte Regeneration zu erwarten ist. So dokumentiert der Versuch von ANSSELIN und Mitarbeitern (1997) am N. ischiadicus, dass bei einer Anzahl von über 500.000 Schwannschen

Zellen bereits innerhalb des ersten Monates nicht-myelinisierte Axone elektronenmikroskopisch nachzuweisen sind. Bei der Verwendung von weniger als 500.000 Schwannschen Zellen lässt sich dies erst nach 3 Monaten feststellen. Insgesamt zeigen die Röhrchen mit einer höheren Anzahl an Schwannschen Zellen auch eine größere Anzahl an neugebildeten myelinisierten Nervenfasern im gleichen Zeitabschnitt (ANSSELIN et al. 1997).

Durch die Anwesenheit von Schwannschen Zellen verbessert sich auch die Qualität des Regenerates. So lassen sich weniger Fibrosen des nervenumgebenden Gewebes feststellen, es bilden sich weniger einzelne Minifaszikel und die neugebildeten Nerven weisen eine gleichmäßigere Formation und Organisation auf (GULATI et al. 1995). Die neugebildeten Nerven zeigen, wie bereits beschrieben, eine runde Form und liegen im Zentrum des Silikonröhrchens. Eine dünne Perineuriumsschicht umgibt die myelinisierten und nicht-myelinisierten Nerven und deren kleine Blutgefäße. Allerdings ist bei den regenerierten Nerven ein kleinerer Durchmesser im Vergleich zum Originalnerv zu erwarten. Besonders nach distal lässt die Anzahl der regenerierten Axone nach. Dennoch kann eine höhere Anzahl an neugebildeten Axonen als bei Vergleichsgruppen ohne Schwannsche Zellen beobachtet werden (RODRIGUEZ et al. 2000).

2.4 Elektrostimulation der erektilen Nerven

2.4.1 Allgemeine Grundlagen der Elektrostimulation

Die kavernenösen Nerven stellen die neurogene Leitung für die Erektion dar. Eine Durchtrennung der kavernenösen Nerven bei der Ratte mit anschließender Stimulation führt zu einer neuronalen erektilen Dysfunktion (BALL et al. 1992 b). Auch beim Menschen ist es möglich, durch Elektrostimulation der kavernenösen Nerven eine Erektion auszulösen (KLOTZ und HERSCHORN

1998, CHANG et al. 2001). In der Humanmedizin kann mit Hilfe der Elektrostimulation eine Aussage über eine mögliche Potenz nach einer radikalen Prostatektomie getroffen werden. So ist es bekannt, dass eine Durchtrennung dieser Nerven beim Menschen zu einer neurogenen erektilen Dysfunktion führt (STEERS et al. 1988). LUE et al. (1985) haben bei Affen durch intraoperative Elektrostimulation den Verlauf der kavernösen Nerven gezeigt und deren Beitrag zur Erektion nachgewiesen (LUE et al. 1985).

Die Stimulation erfolgt mit bipolaren Platin-Elektroden, deren beide Pole ca. 1 mm voneinander entfernt liegen. Diese können auf den kavernösen Nerven oder dem Ganglion der jeweiligen Seite platziert werden (MARTINEZ-PINEIRO et al. 1994). Eine Stimulation der kavernösen Nerven induziert einen starken Druckanstieg über den systemischen venösen Blutdruck im Corpus cavernosum, der das systemischen diastolischen Blutdrucklevel nicht übersteigt (SAENZ DE TEJADA et al. 1988, GIULIANO et al. 1995).

Die einzelnen Stadien der Erektion lassen sich dabei genau beobachten und in 5 Phasen unterteilen:

- 1) In der Latenzphase zu Beginn der Stimulation lässt sich eine Relaxation der Arterien und der glatten kavernösen Muskulatur beobachten. Dadurch bedingt kommt es zu einem Abfall des Gefäßwiderstandes und einem rapiden Bluteinstrom in den kavernösen Raum. Während dieser Phase zeigt sich eine leichte Verlängerung und Füllung des Penis (PRYOR 1999).
- 2) An die Latenzphase schließt sich die Tumeszenzphase an. Während ein starker Blutfluss in den kavernösen Raum weiterhin anhält, kommt es zu einem deutlichen Anstieg des intrakavernösen Druckes, welcher auch messbar ist. Diese Phase kennzeichnet sich durch eine rapide Größenzunahme und Verlängerung des Penis. Außerdem ist eine Blaufärbung des Penis zu erkennen (QUINLAN et al. 1989, PRYOR 1999). Die Dauer und das Ausmaß dieser Phase sind dabei abhängig vom Alter des Individuums sowie den Stimulationsparametern. Als ideale Parameter bei der Ratte haben sich 1-6 V, 10-30 Hz und 1-5 msec erwiesen (QUINLAN et al. 1989, MARTINEZ-PINEIRO et al. 1994, ZHANG et al. 2001).
- 3) Die 3. Phase ist die Phase der vollständigen Erektion. Der Bluteinstrom in den kavernösen Raum hält an, der sinusoidale Raum wird gedehnt und komprimiert den Plexus subtunica gegen die Tunica albuginea. Der kavernöse Druck erreicht während dieser Zeit ein gleichmäßiges Plateau oder einen Peak, welcher trotz weiterer Stimulation nicht mehr gesteigert werden kann (PRYOR 1999).

4) Es folgt die Phase der Peinsversteifung. Diese wird durch die Kontraktion der ischiokavernösen Muskulatur erreicht. Während dieser Phase findet kein Bluteinstrom mehr statt, der venöse Abfluss ist ebenfalls gleichzeitig unterbrochen. In dieser Zeit stellen die Corpora cavernosa für kurze Zeit Toträume dar, in denen kein Blutfluss mehr stattfindet. In dieser Phase kann sexueller Verkehr und Ejakulation stattfinden. Die Dauer dieser Phase ist durch die Ermüdung der ischiokavernösen Muskulatur limitiert (PRYOR 1999).

5) Die letzte Phase ist die Phase der Detumeszenz. Hier findet eine Relaxation der ischiokavernösen Muskulatur, aber auch eine leichte Kontraktion der kavernösen Muskeln unter Stimulation der sympathischen Nerven statt, was zu einer aktiven Kompression der venösen Gefäße führt. Durch die gleichzeitige arterielle Vasokonstriktion wird der Blutabfluss beschleunigt und es findet ein Druckabfall im kavernösen Raum statt. Der Penis erschlafft und die Blaufärbung geht zurück (PRYOR 1999).

Der parasympathische Nervenanteil ist bei dem Ablauf der Erektion für die Tumescenz, der sympathische für die Detumeszenz zuständig (LEPOR 1985, SAENZ DE TEJADA 1988, GIULIANO et al. 1995).

2.4.2 Elektrostimulation und intrakavernöse Druckmessung bei der Ratte

Bei Ratten ist eine Elektrostimulation zur Beurteilung der Erektion von entscheidendem Vorteil. Während sich Kopulationsversuche zur Beurteilung der Potenz als relativ schwierig erweisen und eine relativ hohe Quote an falsch-positiven und falsch-negativen Antworten zu erwarten ist, kann bei der Elektrostimulation eine objektivere Beurteilung erfolgen. Durch Vorverlagerung des Penis und Stimulation der kavernösen Nerven ist eine Beurteilung der Erektion nach nach folgenden Kriterien möglich: Vergrößerung des Penis, Verfärbung von blaßrosa nach dunkelblau, Versteifen und Aufrichten. Zusätzlich zu einer Erektion kommt es auch zu einer Kontraktion der Blase, des Samenstranges, der Samenblase und der Prostata (QUINLAN et al. 1989).

Neben Hakenelektroden, die unter den Nerven platziert werden, wie es auch in Abbildung 7 gezeigt wird, haben sich auch Elektroden bewährt, bei denen nur eine Berührung der Nerven erfolgt. Dabei ist darauf zu achten, dass die Elektroden kein umliegendes Gewebe berühren, um Fehlableitungen zu vermeiden. Außerdem ist die Region der Stimulation möglichst trocken zu halten, um ebenfalls eine Ableitung zu vermeiden (LUE et al. 1995). Eine akkurate Platzierung der Elektrode und Stimulation der kavernösen Nerven oder des Ganglion führt in der Regel zu einer prompten Erektion. Dabei ist nach einer kurzen Pause die Erektion durch Stimulation zu wiederholen, ohne dass eine Ermüdungserscheinung auftritt (QUINLAN et al. 1989).

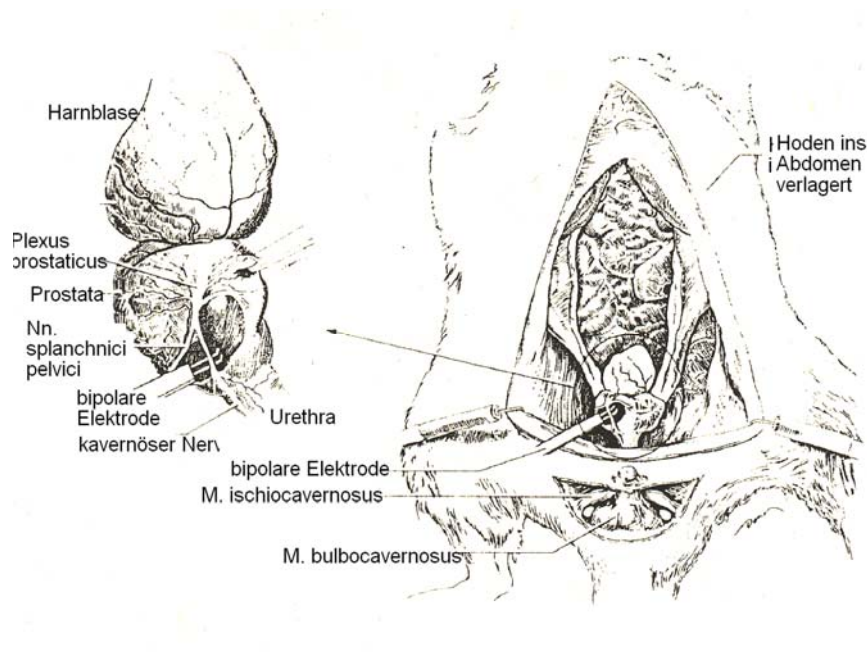


Abb. 7: Darstellung der Elektrostimulation bei der Ratte
 Rechts Laparotomie in der Medianen, Vorverlagerung der Hoden in den Bauchraum und Darstellung der Prostata. Eine bipolare Hakenelektrode stimuliert den kavernösen Nerv.
 Links vergrößerte Darstellung der Prostata mit Stimulationselektrode und neuronalen Strukturen (modifiziert nach MARTINEZ-PINEIRO et al. 1994).

Um eine Erektion zu erzeugen, reicht es dabei völlig aus, eine einseitige Stimulation vorzunehmen. Eine gleichzeitige Stimulation auf beiden Seiten führt zu einer schnelleren

Erektion und einem stärkeren Bluteinstrom (LUE et al. 1985). Es wird vermutet, dass eine normale Erektion ein koordiniertes Signal aus dem gesamten Nervenkomplex der kavernen Nerven voraussetzt (KLOTZ und HERSCHORN 1998). Eine vollständige Erektion wird dabei ungefähr 18 bis 22 sec nach Stimulationsbeginn erzielt (QUINLAN et al. 1989).

In der Humanmedizin wird eine Erektion als eine Größen- und Längenzunahme des Penis, Aufrichtung des Penis und intrakavernöser Druckanstieg definiert. Bei Labortieren wie der Ratte kann der intrakavernöse Druck als geeigneter Index für die Evaluierung der Erektion genutzt werden (CHEN et al. 1992). Zur Messung des Druckes kann ein Katheter, der an einem Druckmessgerät angeschlossen ist, in ein Corpus cavernosum platziert werden. Dazu wird eine horizontale Inzision auf der rechten oder linken Seite der Perinealregion gesetzt, der über dem Corpus cavernosum liegende Musculus ischiocavernosus durchtrennt und der Schwellkörper freigelegt (BERNABE et al. 1999). Zur Druckmessung wird dabei der Schwellkörper auf einer Seite freigelegt und ein Katheter, welcher mit heparinisierter Kochsalzlösung gefüllt und mit dem Messgerät verbunden ist, in dem Schwellkörper platziert (CHEN et al. 1992).

Ein positiver Tumescenztest wird durch die Erhöhung des kavernen Druckes und Bildung eines Peaks oder eines Plateaus während der Elektrostimulation definiert (BERNABE et al. 1999).

Messungen haben gezeigt, dass Ratten einen intrakavernösen Basisdruck von rund 10 bis 15 mmHg im Corpus cavernosum aufweisen. REHMANN et al. (1998) geben einen durchschnittlichen Basisdruck von 12,29 mmHg bei der Ratte, MARTINEZ-PINEIRO et al. (1994) von 14,6 mmHg bei der Ratte an. LUE et al. (1995) haben im Durchschnitt einen Basisdruck von $15,3 \text{ mmHg} \pm 4,5 \text{ mmHg}$ beim Menschen gemessen, was somit mit dem der Ratte vergleichbar ist. Nach Stimulationsbeginn steigt beim Mann der Druck um $31,8 \pm 7,9 \text{ mmHg}$. Die Druckerhöhung steht in einem direkten Zusammenhang mit einer sichtbaren Erektion (LUE et al. 1995). Nach Stimulation der gesunden Nerven oder des Ganglion kommt es innerhalb weniger Sekunden bei der Ratte zu einem Druckanstieg um durchschnittlich 50 mmHg (22 bis 95 mmHg nach MARTINEZ- PINEIRO et al. (1994), 52 bis 118,59 mmHg nach REHMANN et al. (1998)). Ca. 30 sec nach Stimulationsbeginn wird ein Plateau oder Peak erreicht, bei dem keine Steigerung des kavernen Druckes mehr möglich ist und trotz weiterer Stimulation ein Druckabfall eintritt (MARTINEZ- PINEIRO et al. 1994, REHMANN et al. 1998). Nach kurzer Pause lässt sich erneut durch Stimulation ein Druckanstieg erzeugen, wobei der Peak allerdings geringer ausfällt. Eine Durchtrennung oder Verletzung der kavernen Nerven verhindert einen

Druckanstieg.

Dieses Modell eignet sich aufgrund seiner leichten Durchführbarkeit und seiner präzisen Aussagen besonders gut zur Beurteilung der Leitfähigkeit der erektilen Nerven (QUINLAN et al. 1989). Während nach einer Verletzung oder Rekonstruktion dieser Nerven eine vollständig sichtbare Erektion im Anfangsstadium der Heilung nicht zu erwarten ist, kann über die Druckmessung im Corpus cavernosum und Elektrostimulation der kavernösen Nerven bereits frühzeitig ein Druckanstieg und somit eine mögliche Leitfähigkeit der Nerven beurteilt werden. Damit kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine später mögliche Potenz zu erwarten ist (LUE et al. 1995).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine neue und effektive Möglichkeit der Nervenrekonstruktion peripherer erektiler Nerven zu untersuchen und anhand klinischer und histologischer Untersuchungen etwaige Erfolge bei der Ratte zu zeigen.

Diese tierexperimentellen Ergebnisse sollen bei Männern mit neurogener Impotenz nach Prostatektomie eine neue Möglichkeit der Therapie darstellen. Bisherige Untersuchungen zur Therapie der neurogenen Dysfunktion zielten darauf ab, durch autologe Nerven transplantation oder Implantation leeren Silikonröhrchen den operationsbedingten Nervendefekt zu überbrücken und damit die Nervenrekonstruktion anzuregen. Dabei konnten speziell bei der autologen Nerven transplantation beim Menschen nur in wenigen Fällen (<30%) zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden (SCARDINO und KIM 2001, WALSH 2001, SLAWIN et al. 2002). Auch bei der Implantation von Silikonröhrchen, bei der zwar im Vergleich zur Transplantation deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden, sind in Bezug auf eine zu erwartende Erektion in experimentellen Untersuchungen noch keine zufrieden stellenden Ergebnisse erzielt worden.

Dieses Projekt zielt darauf ab, mit Silikonröhrchen, die mit Schwannschen Zellen gefüllt sind, eine verbesserte und schnellere Regeneration der erektilen Nerven zu erhalten. Diese Leitschientechnik wird in experimentellen Untersuchungen bereits bei Verletzungen des Nervus ischiadicus eingesetzt und zeigt gute Ergebnisse in Bezug auf eine Regeneration des Nerven mit Wiederherstellung der motorischen Funktionen (ANSSELIN et al. 1997). Hierbei werden Silikonröhrchen implantiert, die den Nerven als Leitschiene dienen und somit ein unkoordiniertes Aussprossen und Wachsen (sprouting) verhindern sollen. Die Silikonröhrchen enthalten von Ratten gewonnene und gezüchtete Schwannsche Zellen, die für die Nervenregeneration im peripheren Nervensystem von entscheidender Bedeutung sind.

Zur Beurteilung der klinischen Nervenfunktion findet bei diesem Modell ein Vergleich zwischen verschiedenen Versuchsgruppen statt.

Neben Kontrollgruppen findet ein Vergleich zwischen Gruppen mit autologer Nerven transplantation und implantierten leeren Silikonröhrchen sowie einer weiteren Gruppe mit implantierten Silikonröhrchen, die mit kultivierten homologen Schwannschen Zellen gefüllt sind, statt. Als Kontrollgruppen dienen zum einen eine reine Laparotomie-Gruppe (Sham Group) als Positiv-Kontrollgruppe und zum anderen eine Negativ-Kontrollgruppe, bei der eine bilaterale Nervenexzision durchgeführt wird.

Die Auswertung der Hauptgruppen erfolgt drei Monate post operationem, da nach diesem Zeitraum zu erwarten ist, dass eine allgemeine Nervenregeneration weitgehend abgeschlossen ist. Die klinische Auswertung erfolgt durch Elektrostimulation und Druckmessung. Dabei wird zuerst eine Elektrostimulation am Ganglion bzw. Nerv auf beiden Seiten getrennt durchgeführt und die zu erwartende Erektion optisch mit einer Ja/ Nein-Antwort bewertet.

Daneben wird über einen Katheter im Corpus cavernosum zusätzlich Druck im Schwellkörper nach Elektrostimulation beidseitig gemessen. Zur Überwachung des Blutdruckes wird ein Katheter in der Schwanzarterie platziert. Zusätzlich erfolgt eine histologische Auswertung der regenerierten Nervenstränge, des Nervtransplantates, sowie der Silikonröhrchen mit deren Inhalt. Neben den Hauptgruppen mit einem Beobachtungszeitraum von jeweils 3 Monaten, werden außerdem noch zusätzlich bei den allen Gruppen, außer der Transplantationsgruppe, Untersuchungen im zeitlichen Verlauf (Verlaufsgruppen) durchgeführt. Hierbei wird jeweils bei zwei Tieren in Abstand von jeweils zwei Wochen der Verlauf der Regeneration über insgesamt 10 Wochen beobachtet und nach demselben Verfahren wie bei den Hauptgruppen ausgewertet.

Gewünschtes Ziel dieser Studie ist es, zu zeigen, dass Silikonröhrchen, welche mit homologen Schwannschen Zellen gefüllt sind, eine deutliche effektiverer Regeneration der erektilen Nerven ermöglicht und im Vergleich zu bisherigen Methoden außerdem eine neue, sowie verbesserte Möglichkeit zur Wiederherstellung der Erektion darstellen.

Parallel zu dieser Arbeit ist eine weitere Doktorarbeit mit dem Titel „Rekonstruktion erektiler Nerven unter Verwendung GDNF-überexprimierender Schwannscher Zellen bei der Ratte“, angefertigt durch Thomas Mrva, Doktorand in der Urologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München in Vorbereitung. Bei dieser Arbeit wird versucht, mit Silikonröhrchen, die mit GDNF-überexprimierenden Schwannschen Zellen gefüllt sind, eine

weitere Möglichkeit einer schnellen Regeneration der erektilen Nerven zu erzielen. Durch die zusätzliche Expression an Wachstumsfaktoren wird eine schnellere und qualitativ bessere Regeneration der erektilen Nerven erhofft.

3.2 Material und Methode

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2.1 Versuchstiere

Für die Versuche werden 105 männliche, unkastrierte Ratten vom Stamm Fischer 344 (Firma Charles River in Sulzfeld / Deutschland) verwendet. Die Tiere sind zu Versuchsbeginn etwa 14 ± 1 Wochen alt und zwischen 225 und 275 g schwer.

Die Ratten vom Stamm Fischer 344 sind für diesen Versuch ausgewählt worden, da die verwendeten Schwannschen Zellen aus Nervenextrakten von Ratten des gleichen Inzuchtstammes gewonnen werden und somit die Gefahr einer Abstoßungsreaktion gering ist.

3.2.2 Haltungsbedingungen

Die Ratten werden in Gruppen zu je 4 bis 5 Tieren in Standard Makrolon®-Käfigen Typ IV gehalten.

Als Einstreu dienen Weichholzfaser (Firma Altromin International Laage). Die Tiere erhalten Pellets (Altromin 1324, Alleinfuttermittel für Ratten und Mäuse, Firma Altromin International, Laage) zur ad libitum-Fütterung. Wasser wird ad libitum über Trinkflaschen, die täglich gewechselt werden, angeboten. Eine Reinigung der Käfige findet 2x pro Woche statt, bei Bedarf auch öfters. Die Haltung der Ratten erfolgt in einem speziellen Tierstall mit einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55 bis 65% und einer konstanten Raumtemperatur von 21 bis 23°C.

Ein Tag-Nacht-Rhythmus wird durch eine automatische Beleuchtungsdauer von 12 Stunden erreicht, wobei in der Nachtphase völlige Dunkelheit herrscht.

Nach Lieferung wird den Tieren Eingewöhnungszeit von einer Woche vor Versuchsbeginn gewährt.

3.2.3 Versuchsplan

Eine Einzelauflistung der Tiere pro Gruppe mit der jeweiligen Tiernummer ist dem Anhang (Kap. 8, Seite 136 ff.) zu entnehmen.

3.2.3.1 Hauptgruppen (Auswertung nach 3 Monaten)

Gruppe	Operationstechnik
Lap	Sham Group mit reiner Laparotomie und Darstellung der kavernösen Nerven beidseits.
Nervex	Nervex zision der kavernösen Nerv beidseits.
Silikon-	Exzision der kavernösen Nerven und Implantation leerer Silikon röhrchen beidseits.
Transpl	Nerventransplantation der Nn. genitofemorale in den Bereich der exziierten kavernösen Nerven beidseits.
Silikon+	Exzision der kavernösen Nerven und Implantation gefüllter Silikon röhrchen mit homologen Schwannschen Zellen beidseits.

3.2.3.2 Verlaufsguppen (Auswertung im zweiwöchigen Abstand):

Gruppen	Operationstechnik	Beobachtungszeitraum
Lap/ 2:	Laparotomie und Darstellung der kavernösen Nerven beidseits.	2, 4, 6, 8, 10 Wochen
Nervex/ 2:	Nervexzision der kavernösen Nerven beidseits.	2, 4, 6, 8, 10 Wochen
Silikon-/ 2:	Exzision des kavernösen Nerven und Implantation leerer Silikonröhrchen beidseits.	2, 4, 6, 8, 10 Wochen
Silikon+/ 2:	Exzision des kavernösen Nerven und Implantation gefüllter Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen beidseits.	2, 4, 6, 8, 10 Wochen

Tab. 1: Tierzahlen bei der Auswertung aller Versuchsgruppen

	Verlaufsguppen					Hauptgruppe
Auswertung	2 Wochen post Op.	4 Wochen post Op.	6 Wochen post Op.	8 Wochen post Op.	10 Wochen post Op.	3 Monate post Op.
Lap	n = 1	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 10
Nervex	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 12
Silikon-	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 11
Transpl	-	-	-	-	-	n = 10
Silikon+	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n = 11

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.2.4 Verwendetes Material

Silikonröhrchen:

Die Silikonröhrchen werden als Silikonschlauch mit einer Länge von 15 m von der Firma Sedat, Irigny Frankreich bezogen. Der Innendurchmesser beträgt 0,508 mm, der Außendurchmesser 0,9398 mm. Für die Silikonröhrchen wird der Schlauch auf eine Länge von ca. 0,5 cm zugeschnitten.

Die Röhrchen werden einzeln in Alufolie verpackt und bei 121°C für 20 min autoklaviert (Tuttnauer Autoclave-Steam-Sterilizer).

Für Versuchsgruppe Silikon+ wird jedes Röhrchen mit jeweils 25.000 Schwannschen Zellen/ µl gefüllt.

Die homologen Schwannschen Zellen werden freundlicherweise von Herrn Dr. Norbert Weidner, Neurologische Klinik der Universität Regensburg zur Verfügung gestellt.

Nahtmaterial:

Für die Nerventransplantation und zur Fixierung der Silikonröhrchen werden 10-0 Ethilon-Fäden (Ethicon, Norderstedt) verwendet.

Für Haut- und Muskelnahrt werden jeweils resorbierbare 4-0 Monocryl-Fäden (Ethicon, Norderstedt) verwendet.

Verwendete Geräte:

Elektrostimulationsgerät:	Hameg HM 8131-2 (Frankfurt)
Druckmeßgerät:	Andromeda Ellipse 4 (Taufkirchen)
Operatiosmikroskop:	Zeiss OPMI 1-F (Zeiss, Jena)
	Zeiss OPM 1-9 (Zeiss, Jena)

Glycinpuffer (pH 6,0) (zum Lösen von Verwachsungen)

Triethylamin-HCl (0.05 M) (Fa. Fluka über Sigma, München)	3,4415 g
Glycin (0,70 M) (Fa. Sigma, München)	26,2745 g
ad Aqua bidestillata	1000 ml

3.2.5 Kultivierung der Schwannschen Zellen

Kulturen von primären Schwannschen Zellen aus dem N. ischiadicus werden von Dr. Weidner, Neurologische Klinik, Universität Regensburg zur Verfügung gestellt und entsprechend der folgenden etablierten Protokollen erstellt (WEIDNER et al. 1999, VROEMEN und WEIDNER 2003).

Narkotisierten Ratten vom Stamm Fischer 344 werden 3,5 cm lange Segmente des N. ischiadicus entnommen und mit eiskalter Hank's-Lösung (Hank's balances salt solution HBSS, PAA Laboratories Österreich) gewaschen. Die Nervensegmente befreit man vom Epineurium und zerteilt sie in jeweils 1 mm große Stücke. Diese Nervenstücke werden auf Platten mit Kollagenbeschichtung Typ 1 (5 µg/cm² Pan Biotech, Aidenbach), die mit Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) mit 10% fetalem Kälberserum (FCS, Pan Biotech, Aidenbach) und mit Penicillin/ Streptomycin (100 U Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, Pan Biotech, Aidenbach) angereichert sind, übertragen. Die Kulturen werden in einem Inkubator bei 37°C und eine Atmosphäre mit 5% CO₂ gebracht.

Nach 7 Tagen erfolgt eine Übertragung auf 24 Loch-Platten, die 500 µl Hank's balances salt solution (HBSS) mit 3% Trypsin, 1% Kollagenase und 1% Hyaluronidase (alle von Sigma, Seelze) pro Loch enthalten. Es erfolgt eine zweistündige Inkubation bei 37°C. Die Gewebefragmente werden dann mit einer sterilen 20-Gauge-Nadel getrennt. Die entstandene Suspension wird für 10 min bei Raumtemperatur mit 120 G zentrifugiert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es erfolgt eine Übertragung in Standardmedium und ein Zerteilen mit einer 22-Gauge-Hautnadel. Die daraus resultierende Zellsuspension wird auf Polyornithin /Laminin beschichteten Kulturflaschen mit Standardmedium für 2 Tage kultiviert. Durch magnetisch aktivierte Zelltrennung (magnetic-activated cell separation MACS, Miltenyi Biotec Deutschland) und mit speziellen anti-p75LNGFr-Antikörpern (Chemicon Deutschland) lassen sich Schwannsche Zellen von Fibroblasten trennen und zu 95% reine Kulturen an Schwannschen Zellen erreichen.

Die Schwannschen Zellen werden bis zu ihrer Verwendung in flüssigem Stickstoff bei -76°C eingefroren (WEIDNER et al. 1999, VROEMEN und WEIDNER 2003).

Nach dem Auftauen gibt man die Zellen in ein Röhrchen mit 5 ml Expansionsmedium. Bei 300 G wird für 5 min zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Man fügt 10 ml Expansionsmedium hinzu und zählt aus 50 µl die Zellen aus. Der Inhalt wird in eine große Flasche (Cellstar Gewebekulturflasche 250 ml, 75 cm³ Nr. 658175, Greiner Bio-one, Frickenhausen) abgefüllt, 5 ml Medium hinzugefügt und die Zellen für eine Woche kultiviert. In dieser Zeit findet einmalig ein Mediumwechsel statt. Nach einer Woche lassen sich die Zellen splitten, das Medium wird abgesaugt und 15 ml PBS zum Spülen hinzugegeben.

Zu den gesplitteten Zellen kommen 5 ml Trypsin (Trypsin EDTA, Biochrom A, Berlin) und diese verbleiben bei 37°C für 5 min im Brutschrank. Dann werden 5 ml Standardmedium hinzugefügt und die Zellen in 10 ml Röhrchen abzentrifugiert. Nach dem Auszählen lassen sich 0,5 Mio. Zellen einsetzen. Der gesamte Vorgang des Splittens wird noch 2x wiederholt. Die Zellen werden nach dem Auszählen abzentrifugiert und auf eine Konzentration von 25.000 Zellen/ µl eingestellt und dann in die Silikonröhrchen verpflanzt.

Die zurechtgeschnittenen Silikonröhrchen werden einzeln in Alufolie verpackt und für 20 min bei 121°C (Tuttnauer Autoclave-Steam-Sterilizer) autoklaviert.

Die Zellsuspension lässt sich in einer Eppendorfpipette aufziehen und durch die Kapillarkraft in die 0,5 cm langen Röhrchen füllen. Die gefüllten Röhrchen werden in eine 6 Loch-Platte (Cellstar TC 6well-Platte, Nr. 657160, Greiner Bio-one, Frickenhausen) überführt (dabei maximal 2 Röhrchen pro Loch) und mit 2 ml Standardmedium bedeckt. Die Platte wird für 3 Tage bei 37°C und 5% CO₂ bebrütet. Direkt vor dem Implantieren wird das Medium entfernt und die Röhrchen 2x mit PBS-Puffer gewaschen werden.

Standardmedium:

Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)	500 ml
10% fetales Kälberserum	55 ml
L-Glutamin	5,5 ml
Penicillin/Streptomycin	5,5 ml
(100 IU Penicillin G, 100 µg/ ml Streptomycin, Pan Biotech, Aidenbach)	

Expansionsmedium:

Forskolin (F6886 10 mg, MW= 4105,5 g/ mol, Sigma San Diego)	550 µl
12,2 ml ETOH zu 10 mg geben.	
Boviner Hypophysenextrakt (CC4009, 2 ml, Cloneitcs San Diego,)	1 ml
Den Extrakt auftauen und 1 ml zum Standardmedium hinzufügen, Rest verwahren.	

Poly-Ornithin/Laminin-beschichtete Zellkulturflaschen:

Steriles Aqua dest.

PBS-Puffer

Poly-Ornithin 30.000-40.000 mw, (P 3655, Sigma Seelze)

Gereinigtes Mäuselaminin, (L 2020, Sigma Seelze) (Aufbewahrung bei -80°C)

Poly-Ornithin wird in einer Konzentration von 250 µg/ ml in steriles Aqua dest gegeben.

Den Boden einer Zellkulturflasche bedeckt man mit ausreichend Poly-Ornithin-Lösung und inkubiert die Lösung für 1 bis 2 Stunden bei 37°C.

Die Flasche wird 2x mit Aqua dest. gespült.

Das tiefgefrorene Laminin muss langsam auf Eis aufgetaut werden und mit PBS auf eine Konzentration von 5 µg/ ml verdünnt werden. Der Boden einer Kulturflasche wird mit der fertigen Laminin-Lösung komplett bedeckt und die Flasche für 2 Stunden bei 37°C inkubiert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Danach kann man die Laminin-Lösung absaugen und die Flasche sofort verwenden.

Wird die Flasche nicht zum sofortigen Gebrauch hergestellt, so muss der Boden der Flasche mit PBS vollständig bedeckt werden und kann für maximal 3 Wochen bei -20°C aufbewahrt werden.

3.2.6 Versuchsdurchführung

3.2.6.1 Anästhesie

Die Ratten, die durchschnittlich 250 g (225 bis 275 g KGW) wiegen, werden nach Allgemeinuntersuchung mit einer Kombinationsnarkose aus Midazolam, Medetomidin und Fentanyl (MMF-Kombinationsnarkose) betäubt (ERHARDT et al. 2002).

MMF-Kombinationsnarkose bei Ratten:

	Midazolam (Dormicum®, Roche Grenzach-Wyhlen)	2 mg/kg KGW
+	Medetomidin (Dormitor®, Pfizer Karlsruhe)	0,15 mg/kg KGW
+	Fentanyl 25 (Fentanyl®, Curamed Nürnberg)	0,005 mg/kg KGW

Die Anästhetika werden in einer Mischspritze aufgezogen und den Ratten intramuskulär in die Hintergliedmaße injiziert.

Zur Antagonisierung der Narkose nach Beendigung der Operation dient eine Kombination aus

Atipamezol, Flumazenil und Naloxon (AFN) (ERHARDT et al. 2002).

Antagonist (AFN) bei Ratten:

	Atipamazol (Antisedan®, Pfizer Karlsruhe)	0,75 mg/kg KGW
+	Flumazenil (Anexate®, Roche Grenzach-Wyhlen)	0,200 mg/kg KGW
+	Naloxon (Narcanti®, Curasan, über Pharmaselect Ladenburg)	0,120 mg/kg KGW

Die Antagonisten werden in einer Mischspritze aufgezogen und subkutan injiziert.

3.2.6.2 Operationstechnik

3.2.6.2.1 Allgemeine Operationstechnik

Die narkotisierten Ratten werden in Rückenlage fixiert, auf eine Wärmematte gelegt, abdominal großzügig rasiert und der Operationsbereich aseptisch vorbereitet. Während der Operation erhalten die Tiere eine pernasale Sauerstoff-Substitution.

Zum Schutz der Hornhaut wird diese mit Dexpanthenol-haltiger Augensalbe (Bepanthen®-Augen- und Nasensalbe, Roche Grenzach-Wyhlen) bedeckt.

Ein ca. 4 cm langer Hautschnitt wird von der Symphysis pubis bis zur Mitte des Abdomens mit einem Skalpell Größe 11 durchgeführt. Die Bauchdecke wird in der Linea alba eröffnet und das Operationsgebiet unter Zuhilfenahme von 4 Haltehaken offen gehalten.

Die Hoden werden aus dem Hodensack durch das Cavum vaginale intraabdominal verlagert, das Gubernaculum testis gelöst und die Hoden aus der Bauchhöhle vorgelagert. Vorfallendes Darmgewebe wird zusammen mit der Samenblasendrüse in das vordere Abdomen verlagert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Harnblase wird, sollte sie stark gefüllt sein, manuell ausmassiert, um eine bessere Übersicht über das Operationsfeld zu haben.

Die rechte und linke Prostataseite werden jeweils aufgesucht, das aufgelagerte und umgebende abdominale Fettgewebe stumpf durchtrennt und verlagert. Das Ganglion und die kavernenösen Nerven werden unter Zuhilfenahme eines Operationsmikroskopes proximal auf der Prostata dargestellt. Die kavernenösen Nerven sind deutlich in ihrem Verlauf nach kaudal, bedeckt von einer Faszie, zu erkennen und stellen sich bei genauerer Betrachtung nicht als kompakter und einheitlicher Nerv, sondern als eine Ansammlung mehrerer dünner Nervenfasern dar, die ebenfalls aus dem Ganglion entspringen und nach kaudal ziehen. Zentral aus dem Ganglion abgehend, lässt sich ein Hauptstrang identifizieren, der sich teilweise in der Mitte der Prostata nochmals in zwei Äste teilt. Die über die Nerven verlaufende Faszie wird vorsichtig durchtrennt und die Nerven mit einer 27 Gauge-Kanüle unterminiert. Die Nervenfasern werden in ihrem gesamten Verlauf auf der Prostata gelöst ohne die Prostatakapsel zu verletzen. Quer über die Nervenfasern verlaufende Blutgefäße werden geschont. Die Nerven werden für die Transplantation und die Implantation der Silikonröhrchen mobilisiert und unter den Blutgefäßen hervorgezogen.

Für die Versuche wird jeweils nur der dickste Hauptstrang der kavernenösen Nerven herangezogen. Die sichtbaren dünnen und parallel verlaufenden Nebenstränge werden durchtrennt.

Dasselbe geschieht auf der kontralateralen Seite.

Es erfolgt die für die verschiedenen Gruppen jeweils spezifische Operationstechnik (siehe Kap 3.2.6.2.2, Seite 56).

Nach Beendigung der jeweiligen Operation werden lediglich die Hoden in die Bauchhöhle zurückverlagert. Die Rückverlagerung in den Hodensack ist nicht nötig.

Zur antibiotischen Abdeckung eignet sich eine intraperitoneale Lavage mit 0,1 ml Baytril® 2,5% (Enrofloxacin, Bayer Leverkusen), verdünnt mit 0,5 ml NaCl.

Die Naht der Linea alba erfolgt fortlaufend mit resorbierbarem 4-0 Monocryl (Firma Ethicon®, Norderstedt). Die Hautnaht erfolgt mit Einzelheften, ebenfalls mit resorbierbarem 4-0 Monocryl

(Firma Ethicon®, Norderstedt). Die Hautnaht wird mit Chloramphenicol-Spray® (Wirtschaftsgenossenschaft dt. Tierärzte, Garbsen) bedeckt, um ein Benagen der Naht zu verringern. Zum Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes erhalten die Ratten eine subkutane Injektion von 4 ml Ringer®-Lösung.

Die Ratten werden mit Ohrclips und laufender Nummer (Firma Hauptner, Solingen) individuell gekennzeichnet.

Die Antagonisierung der Injektionsnarkose erfolgt mit Atipamezol, Flumazenil und Naloxon (AFN). Nach Antagonisierung der Narkose erwachen Tiere in der Regel komplikationslos innerhalb von 1 bis 2 Minuten.

Die Nachbehandlung erfolgt bei allen Tieren gleich, unabhängig der jeweiligen Operationstechnik oder Gruppenzugehörigkeit. Zur Schmerztherapie wird den Tieren, sobald nach Erwachen der Schluckreflex wieder einsetzt, 2 Tropfen Metamizol-Natrium (Novaminsulfon-ratiopharm 1®, Ratiopharm Ulm) oral verabreicht. Als weitere Schmerztherapie wird Buprenorphin (Temgesic®, Essex Pharma München) gegeben. Den Tieren wird über zwei Tage alle 12 Stunden 0,03 mg = 0,1 ml Buprenorphin subkutan injiziert. Direkt nach dem Erwachen werden die Tiere für ca. 3 Stunden unter eine Rotlichtlampe gesetzt, um den Wärmeverlust auszugleichen.

Danach werden die Tiere wieder in ihre ursprüngliche Käfiggruppe verbracht.

Nach dem Erwachen steht den Tieren sofort wieder Futter und Wasser zur freien Verfügung. Bis zur Erfolgskontrolle verbleiben die Tiere ohne weitere Behandlungen in ihrer Käfiggruppe.

3.2.6.2.2 Operationstechnik der einzelnen Versuchsgruppen

Gruppe Laparotomie (Lap):

Hierbei handelt es sich um die Positiv-Kontrollgruppe (Sham-Group) bei der nur die Präparation und Darstellung der kavernen Nerven auf beiden Seiten der Prostata durchgeführt wird.

Gruppe Nervexzision (Nervex):

Diese Gruppe dient als Negativ-Kontrollgruppe.

Hier wird den Ratten auf jeder Prostataseite ein etwa 0,5 cm großes Stück des kavernen Hauptnervenstranges entfernt, sowie eine Durchtrennung der dünnen Nebenäste durchgeführt.

Gruppe: Silikonröhrchen leer (Silikon-):

Dieser Gruppe wird auf beiden Seiten der Prostata ein leeres Silikonröhrchen mit einer Länge von 0,5 cm implantiert, das als Leitschiene für die Nervenregeneration dienen soll. Die kavernen Nerven werden frei präpariert und auf ihrer gesamten Länge mobilisiert. Für die Implantation wird der zentrale Hauptstrang herangezogen. Es werden 0,5 cm des kavernen Nerven exzidiert und für neuropathologische Untersuchungen zurückbehalten. Der proximale wie der distale Nervenabschnitt werden mit nur jeweils einem Knoten an dem jeweiligen Ende des Silikonröhrchens befestigt. Das Epineurium des distalen Nervenstrang wird zuerst mit einem 10-0 Ethilon-Faden fixiert, da es sich nach der Durchtrennung des Nerven sehr schnell kontrahiert und später im distalen Anteil der Prostata schwer auffindbar ist. Der proximale Abschnitt dagegen ist durch seine Fixation am Ganglion leicht zu erkennen. Um einen Knoten am Silikonröhrchen zu legen, belässt man ein möglichst langes Fadenende sowie den Faden mit Nadel am Nerv, wie es in Abbildung 8 gezeigt wird. Das Röhrchen wird nahe dem Rand durchstoßen und das fixierte Nervenende vorsichtig am Faden in das Röhrchen gezogen. Das

Nervenende wird an die Innenwand des Silikonröhrchens gezogen und mit dem verbliebenen Fadenende außerhalb des Röhrchens verknotet.

Der proximale Anteil des kavernösen Nerves wird ebenfalls mit einem 10-0 Ethilon-Faden fixiert, in das proximale Ende des Silikonröhrchens gezogen und dort befestigt. In Abb. 9 ist ein Silikonröhrchen nach der Implantation zu sehen. Dabei ist darauf zu achten, die Nervenabschnitte möglichst spannungsfrei zu fixieren, da sich die Nervenschnitte nach ihrer Durchtrennung zusammenziehen und somit leicht ausreißen können.

Derselbe Vorgang erfolgt auf der kontralateralen Seite.

Des Weiteren erfolgt eine Durchtrennung sämtlicher Seitenäste der kavernösen Nerven.

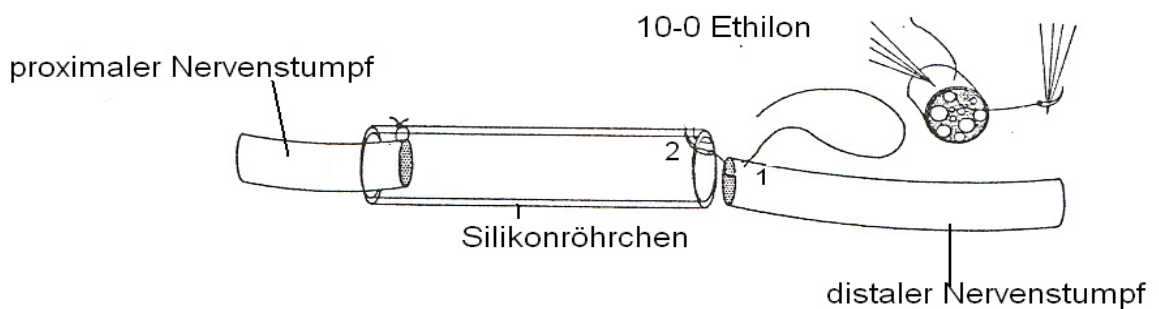
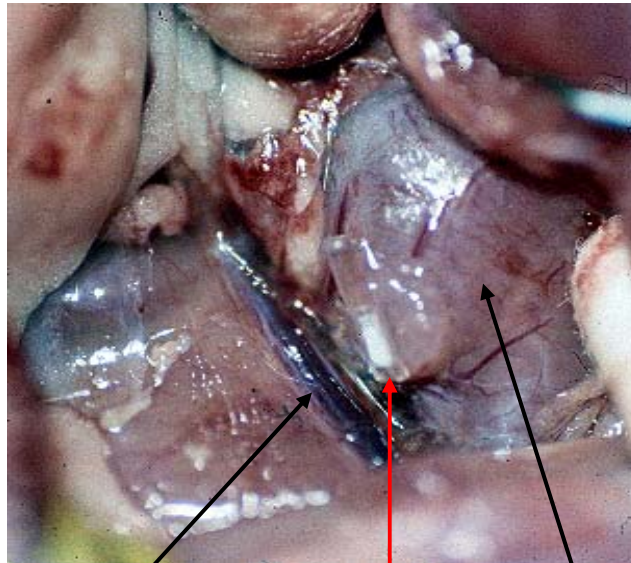


Abb. 8: Fixation des kavernösen Nerven am Silikonröhrchen.

Zuerst findet eine Fixation des Nervenstumpfes durch das Epineurium statt (1) statt, dann wird das Röhrchen von innen nach außen durchstoßen (2), der Nerv in das Röhrchen gezogen und mit einem Knoten außerhalb des Röhrchens fixiert (modifiziert nach FIELDS et al. 1989).



V. iliaca interna Silikonröhrchen seitlicher Prostatalappen

Abb. 9: Silikonröhrchen nach der Implantation

Gruppe Nerven transplantation (Transpl):

Bei dieser Gruppe erfolgt beidseitig die Transplantation eines Teilabschnittes des ipsilateralen N. genitofemoralis auf den exzidierten Teilabschnitt des N. cavernosum als autologes Nerven transplantat. Dieser Nerv entspricht in seinen Größenverhältnissen in etwa denen des kavernen Nerven. Außerdem führt der Verlust des N. genitofemoralis nur zu einem geringen Sensibilitätsverlust der Haut und hat keine größeren motorischen Ausfälle zur Folge.

Der N. genitofemoralis verläuft, wie in Abbildung 10 dargestellt, parallel zur V. iliaca interna. Das Freipräparieren und Lösen des Nerven auf dessen gesamten Verlauf vom umgebenden Bindegewebe erfolgt mit einer 27 Gauge Kanüle und Pinzette. Hierbei muss besonders darauf geachtet werden, die V. iliaca interna nicht zu berühren, da es sehr schnell zu einer Verletzung der Gefäßwand und somit zu heftigsten Blutungen kommen kann.

Der N. genitofemoralis wird möglichst weit in seinem distalen Verlauf mit einem 10-0 Ethilon-Faden und einem Knoten, der durch das Epineurium gelegt wird, fixiert. Distal des Knotens wird der N. genitofemoralis durchtrennt und zum Nervus cavernosus geführt (siehe Abb. 11 A).

Aus dem Nervus cavernosus wird ein ca. 0,5 cm langes Teilstück exziiert und für die neuropathologische Untersuchungen aufbewahrt.

Der mit einem Knoten fixierte Anteil des N. genitofemoralis wird am distalen Ende des kavernösen Nerven mit einem 10-0 Ethilon-Faden am Epineurium fixiert. Dann erfolgt eine Durchtrennung des N. genitofemoralis ca. 0,8 cm proximal der Anastomose.

Das proximale Ende des 0,8 cm langen Transplantats wird ebenfalls mit einem 10-0 Ethilon-Faden fixiert und an das proximale Ende des N. cavernosus in einer End-zu-End-Anastomose, wie in Abb. 11 B gezeigt, transplantiert. Dabei ist darauf zu achten, dass die Fixation nicht zu nahe am Ganglion geschieht. Das Transplantat sollte etwas länger als der exziierte Nervenabschnitt sei, damit gewährleistet wird, dass eine spannungsfreie Adaptation erfolgt, da sich die Nerven und vor allem das Transplantat nach ihrer Durchtrennung zusammenziehen. Abbildung 12 zeigt den transplantierten Nervenabschnitt des N. genitofemoralis auf der Prostata. Auch hier erfolgt zusätzlich eine Durchtrennung sämtlicher Seitenäste des kavernösen Nerven.

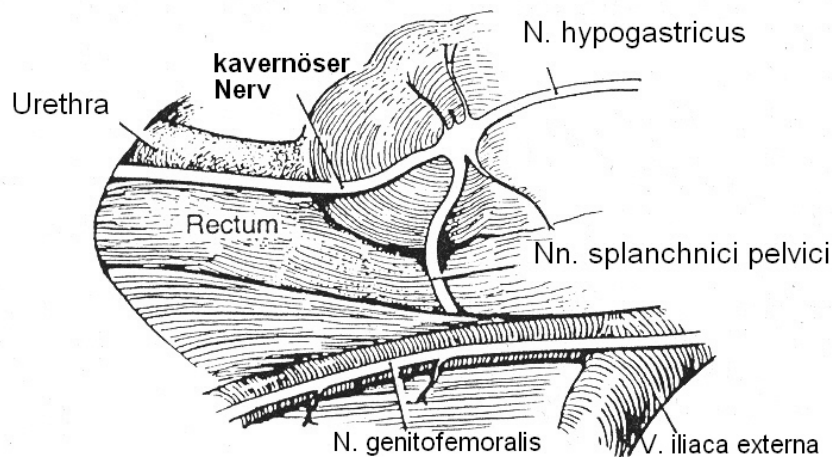


Abb. 10: Schematische Darstellung der neuroanatomischen Verhältnisse im Becken der Ratte. Die Zeichnung zeigt zentral das Ganglion pelvinum auf der dorsolateralen Seite der Prostata. Der kavernöse Nerv zieht entlang der Urethra nach kaudal. Das Ganglion wird durch die Nn. splanchnici pelvici und den N. hypogastricus innerviert. Der N. genitofemoralis verläuft parallel zur V. iliaca interna (modifiziert nach BALL et al. 1992 b).

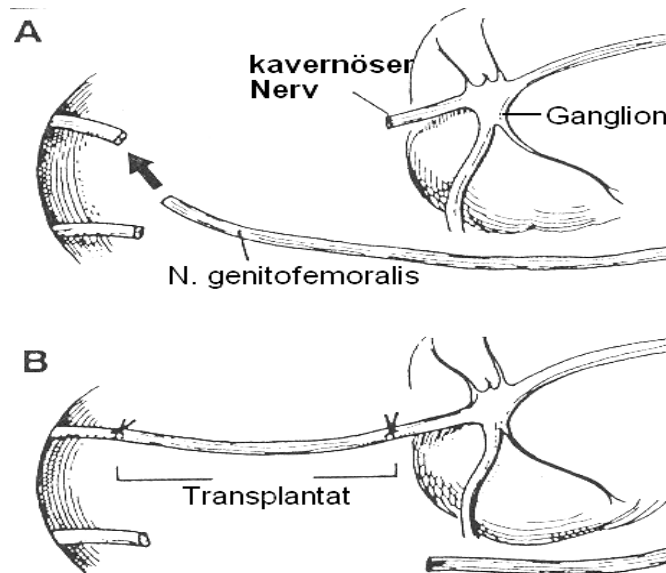
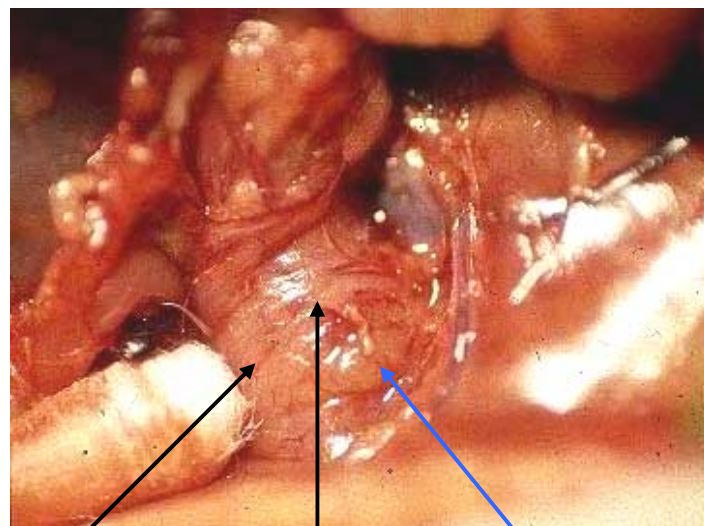


Abb. 11: Transplantation des N. genitofemoralis auf den exzidierten kavernösen Nerv.
 A: Nach Exzision des kavernösen Nerven wird der N. genitofemoralis möglichst distal an den Nervenstumpf des kavernösen Nerven überführt.
 B: Nach Fixation des distalen Nervenanteils wird der N. genitofemoralis proximal durchtrennt und das Transplantat an den proximalen Nervenstumpf des kavernösen Nerven fixiert (modifiziert nach BALL et al. 1992 b).



Prostata Ganglion pelvinum transplantierte N. genitofemoralis

Abb. 12: Transplantation des N. genitofemoralis an den Ansatz des kavernösen Nerven am Ganglion pelvinum.

Gruppe Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen (Silikon +):

Die Operationsmethode entspricht nahezu vollständig der Gruppe Silikon-. Allerdings werden die 0,5 cm langen Silikonröhrchen vor der Implantation mit etwa 25.000 Schwannschen Zellen/ μ l gefüllt. Auf beiden Seiten werden 0,5 cm der kavernösen Nerven exzidiert und jeweils ein Silikonröhrchen implantiert. Die kavernösen Nerven werden, wie bereits bei der Gruppe mit leeren Silikonröhrchen beschrieben, mit 10-0 Ethilon-Fäden an der Innenwand der Silikonröhrchen fixiert. Bei der Handhabung ist darauf zu achten, nicht zu viel Druck auf die Silikonröhrchen auszuüben, um ein Herauspressen der Schwannschen Zellen zu vermeiden.

Verlaufsgruppen (Auswertung in zweiwöchigen Abstand):

Bei den Verlaufsgruppen wird bei jeweils nur zwei Tieren im Abstand von 2 bis 10 Wochen die Nervenregeneration beurteilt wird.

Hierbei werden für die jeweilige Gruppe die gleichen Operationstechniken durchgeführt, wie bei den dazugehörenden Hauptgruppen (Auswertung nach 3 Monaten). Auch die Nachbehandlung wird in gleicher Weise durchgeführt.

Ziel dieser Untersuchungen ist es, den zeitlichen Verlauf der Nervenregeneration über 10 Wochen im 2-Wochen-Abstand zu beurteilen.

3.2.7 Kontrolle der Nervenregeneration mittels Elektrostimulation

Die Tiere der Hauptgruppen werden 3 Monate nach der durchgeführten Operation erneut mit der MMF-Kombinationsnarkose (Midazolam, Medetomidin und Fentanyl) betäubt.

Die Tiere werden in Rückenlage fixiert und auf eine Wärmematte gelegt, abdominal rasiert und zusätzlich am Schwanzansatz und im perianalen Bereich inklusive der Hodensäcke großzügig rasiert.

Es erfolgt, wie bereits in der ersten Operation beschrieben, eine erneute Laparotomie und Freilegung der Prostata. Der behandelte Bereich wird aufgesucht, überlagerndes Fettgewebe und eventuelle Verwachsungen vorsichtig stumpf gelöst und auf Nervenwachstum hin untersucht. Um besonders starke Verwachsungen schonend zu lösen, eignet sich ein Glycinpuffer gut (ADAMS et al. 1968). Dieser weist eine kollagenolytische Wirkung zum Feinpräparieren von Nervenproben, sowie eine myelinolytische Wirkung zur Befreiung von Nervenfasern von Myelin auf. Somit lassen sich Verwachsungen der Prostata mit Muskulatur und Bindegewebe sehr leicht lösen, ohne das darunter gelegene Nervengewebe zu schädigen. Für die weitere Elektrostimulation stellt der Glycinpuffer keine Beeinträchtigung dar.

Die regenerierten und neu gebildeten Nerven, das Ganglion pelvinum, das Transplantat sowie das Silikonröhrchen müssen großzügig von Verwachsungen befreit werden, um ein Fehlableiten bei der Elektrostimulation zu vermeiden. Besonders Verwachsungen der Muskulatur der seitlichen Bauchwand mit der Prostata und dem Silikonröhrchen führen zu deutlichen Fehlableitungen.

Für die Elektrostimulation wird der Penis aus dem Präputium vorverlagert. Eine spezielle Zirkumzidierung des Penis ist nicht nötig.

Es erfolgt die Platzierung der bipolaren Stimulationselektrode, die an einen Pulsgenerator angeschlossen ist, distal des Ganglions bzw. möglichst nahe des Transplantates oder dem Silikonröhrchen. Die Elektrostimulation wird mit 6 V, 20 Hz und 1,5 msec durchgeführt. Die Stimulation wird auf jeder Seite durchgeführt und die Erektion mit einer reinen Ja-Nein-Antwort für beide Seiten getrennt beurteilt.

Zur Überwachung des Blutdrucks wird ein Katheter in der Schwanzarterie platziert und der mittlere arterielle Blutdruck aufgezeichnet. Dazu wird die Schwanzhaut durchtrennt, das

Bindegewebe gelöst und der Sehnenstrang vorsichtig inzidiert. Die darunter liegende Arterie wird mit einer gebogenen Pinzette mobilisiert und vorverlagert. Mit einer 24 Gauge-Kanüle wird die Arterienwand durchstoßen, leicht angehoben und der Katheter eingeführt.

Der kavernöse Druck wird über einen Katheter gemessen, der in das linke Corpus cavernosum eingeführt wird (siehe auch Abbildung 13). Als Katheter für die Druckmessung im Corpus cavernosum und im Schwanz dienen jeweils ein Silikonschlauch (Firma Karmann und Droll, München) mit einem Innendurchmesser von 0,4 mm und einem Außendurchmesser von 0,8 mm, die über eine 25 Gauge-Kanüle und einem Verbindungsschlauch beide mit dem Druckmessgerät (Andromeda Ellipse 4, Taufkirchen) verbunden sind. Beide Katheter sind mit heparinisierter Ringer-Lösung gefüllt. Um den Katheter ins Corpus cavernosum zu legen, wird ein 2 cm langer transversaler, perianaler Hautschnitt gezogen, der M. ischiocavernosus quer in seinem Verlauf durchtrennt und das Fett- und Bindegewebe gelöst. Das Crus zeigt sich als eine weißlich glänzende Bindegewebsplatte zwischen den Muskelbäuchen des M. ischiocavernosus und des M. bulbocavernosus und lässt sich stumpf lösen. Mit einer 24 Gauge-Nadel wird in die Bindegewebsplatte des Crus penis inzidiert und der Katheter locker platziert. Der richtige Sitz des Katheters zeigt sich durch das Einströmen von Blut in den Schlauch, das durch den vorhandenen kavernösen Basisdruck in den Schlauch gepresst wird.

Die Elektrostimulation wird auf beiden Seiten der Prostata getrennt durchgeführt. Der Druckanstieg wird jeweils im linken Corpus cavernosum gemessen und in einer Verlaufskurve für jeweilige stimulierte Seite getrennt aufgezeichnet. Es erfolgt eine Messung des kavernösen Drucks im Ruhezustand ohne Stimulation, der so genannte Basiswert. Außerdem wird der Anstieg des kavernösen Drucks nach Elektrostimulation bis zum Erreichen des Maximalwertes (Plateau) aufgezeichnet. Zusätzlich wird die Dauer bis zum Druckanstieg in Sekunden nach Stimulationsbeginn sowie bis zum Erreichen des Maximalwertes ausgewertet.

Nach Beendigung des Versuchs werden die narkotisierten Tiere mit 50 mg /kg KGW Pentobarbital (Narcoren®, Merial Hallbergmoos) intrakardial euthanasiert.

Neugebildete Nervenstränge, Silikonröhren, Transplantate, das Ganglion und der Penis werden entnommen und für neuropathologische Untersuchungen archiviert.

Bei den Tieren der Verlaufsgruppen werden dieselben Verfahren, wie bei den dazugehörigen Hauptgruppen angewendet. Allerdings werden hier die Tiere über einen Zeitraum von 10 Wochen im zweiwöchigen Abstand geopfert, um einen zeitlichen Verlauf der Nervenregeneration

zu untersuchen.

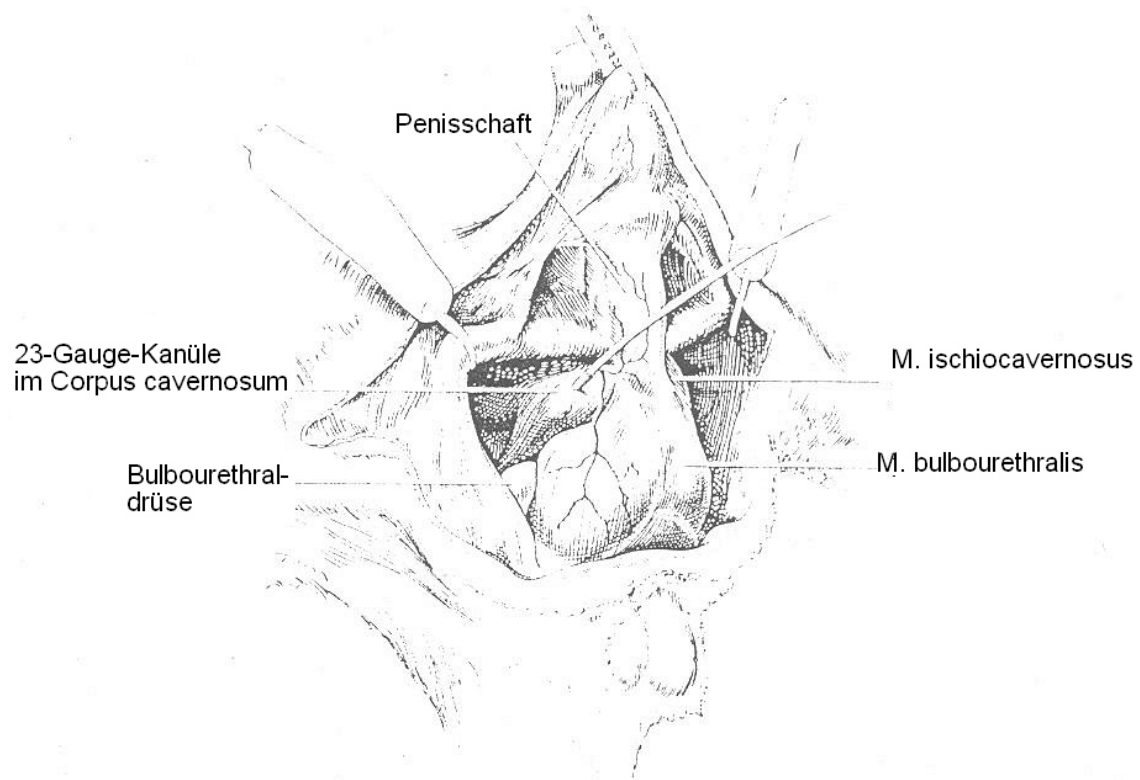


Abb. 13: Druckmessung im Corpus cavernosum
Auf der linken Seite ist der Schwellkörper nach Durchtrennung des M. ischiocavernosus und mit platziertem Messkatheter zu erkennen (modifiziert nach MARTINEZ-PINEIRO et al. 1994).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Druckanstieg bis Maximalwert:

δp (in mmHg)

zeitliche Dauer bis Druckanstieg:

δt (in Sekunden)

zeitliche Dauer bis Erreichen des Maximalwertes: δt (max) (in Sekunden)

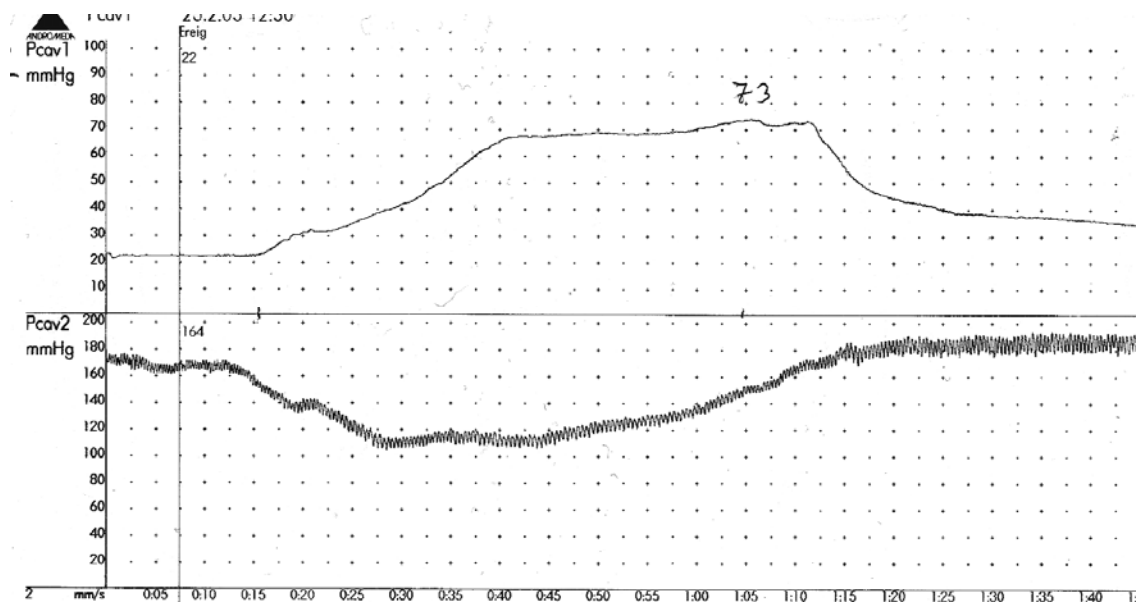


Abb. 14: Beispiel einer Druckkurve:

Die obere Kurve zeigt den Anstieg des intrakavernösen Druckes nach Stimulationsbeginn (Ereig., 22 mmHg) bis zum Erreichen eines Plateaus (73 mmHg).

Die untere Kurve zeigt den Verlauf des mittleren Blutdruckes mit Absinken parallel zum Stimulationsbeginn.

Zusätzlich findet eine Überwachung des Blutdruckes über einen Katheter in der Schwanzarterie statt.

Mittlerer arterieller Blutdruck

MAP (in mmHg)

3.2.9 Histologische Untersuchungen

Zur histologischen Untersuchung werden die regenerierten Nerven, das Transplantat, das Silikonröhrchen und das Ganglion pelvinum 15 bis 20 min in 2,5% Glutaraldehyd fixiert, dann in einen Waschpuffer nach Sörensen verbracht und im Kühlschrank bis zur endgültigen histologischen Untersuchung gelagert.

Die Silikonröhrchen werden in der Mitte quer durchgeschnitten und um somit den Inhalt der Röhrchen, wie auch die außen entlang gewachsenen Nerven qualitativ und semi-quantitativ zu beurteilen.

Ziel der histologischen Untersuchungen ist es, zu zeigen, dass es sich bei den exzidierten Anteilen um neuronales Gewebe handelt und diese auf eventuell vorhandene pathologische Prozesse zu untersuchen. Es findet eine lichtmikroskopische Untersuchung der mit Azur II und Safranin O angefärbten histologischen Schnitte (200er bis 1000er Vergrößerung) statt.

Bei den regenerierten Nervenabschnitte und dem Inhalt der Silikonröhrchen wird der Aufbau dieser in myelinisierte und nicht-myelinisierte Nervenabschnitte, sowie deren Vergleich zum Originalnerv beurteilt.

Die transplantierten Nervenabschnitte werden darauf hin untersucht, ob ein Anwachsen an die Nervenenden der kavernen Nerven stattgefunden hat und auf eventuelle Degenerationsprozesse oder Umbauvorgänge hin untersucht.

Fixativa und Waschlösung

6,25% Glutaraldehyd

Glutaraldehyd 25% (Nr. 23115 Serva, Heidelberg)	25 ml
Ad Sörensen-Phosphatpuffer	100 ml

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2,5% Glutaraldehyd

Glutaraldehyd 25% (Nr. 23115 Serva, Heidelberg)	10 ml
Ad Sörensen-Phosphatpuffer	100 ml

1% Glutaraldehyd

Glutaraldehyd 25% (Nr. 23115 Serva, Heidelberg)	4 ml
Ad Sörensen-Phosphatpuffer	100 ml

Sörensen-Phosphatpuffer (pH-Wert 7,4)

Lösung A:	Kaliumdihydrogenphosphat	9,078 g
	(Nr. 1.04873.0250 Merck, Darmstadt)	
	ad Aqua dest.	1000 ml
Lösung B:	Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat	11,876 g
	(Nr. A2006 Applichem, Darmstadt)	
	ad Aqua dest.	1000 ml

192 ml Lösung A ad 808 ml Lösung B.

Waschlösung

0,2 M gepufferte D(+)-Saccharose (Nr. A1125 Applichem, Darmstadt)	6,84 g
ad Sörensen-Phosphatpuffer	100 ml

Zum Aufbewahren können 1 bis 2 Tropfen 1% ige Merthiolatlösung der Zuckerlösung beigelegt werden.

Das vorfixierte Probenmaterial wird für 1 Stunde in 6,25% Glutaraldehyd fixiert und dann für 24 Stunden bei 4°C in der Waschlösung belassen.

Epoxidharzeinbettung**1% iges Osmium**

Saccharose (Nr. A1125 Applichem, Darmstadt)	0,45 g
Aqua bidest.	1,0 ml
0,1 ml HCL (Nr.1.09060.1000 Merck, Darmstadt)	2,0 ml
Veronalacetat-Puffer	2,0 ml
2% iges Osmium	5,0 ml

Veronalacetat-Puffer (ph-Wert 10,3)

5,5% Diäthylbarbitursäure-Natriumsalz (Nr. 6318 Merck, Darmstadt)	1,47 g
Natriumacetat (Nr. 6267 Merck, Darmstadt)	0,97 g
Aqua bidest.	50 ml

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2% iges Osmium Tetroxid

Osmiuntetroxid (Plano W. Plannet, Wetzlar)	1,0 mg
Aqua bidest.	50 ml

Glycidäther-Mischung

Lösung A:	Glycidäther 100 (Nr. 21045 Serva Heidelberg)	38,82 g
	2-Dodecenylsuccinicacid-4-Anhydrid	
	(Nr. 10755 Serva, Heidelberg)	5,3 g
Lösung B:	Glycidäther 100 (Nr. 21045 Serva, Heidelberg)	61,80 g
	Methylnacidanhydrid (Nr. 294529 Serva, Heidelberg)	56,34 g

Mischverhältnis:

Lösung A:	41,20 g
Lösung B:	75,00 g
2,4,6-Trisdimethylaminomethylphenol (Nr. 36975 Serva, Heidelberg)	1,5 ml

Epoxidharzeinbettung mit Glycidäther-Mischung:

<u>Lösung</u>	<u>Konzentration</u>	<u>Dauer</u>	<u>Inkubationsbedingung</u>
Osmium	1%	2 Stunden	Kühlschrank
Waschlösung		3x spülen	
Aceton	50%	3x spülen	
Aceton	70%	10 min.	Kühlschrank
Aceton	70%	10 min.	Kühlschrank
Aceton	90%	10 min	Kühlschrank
Aceton	90%	10 min	Kühlschrank
Aceton	100%	20 min	Kühlschrank
Aceton	100%	20 min	Zimmertemperatur
Aceton 100% + Glycidäther-Mischung	1:1	1 Stunde	Zimmertemperatur (ohne Deckel)
Glycidäther-Mischung pur		30 min.	Zimmertemperatur (ohne Deckel)
Glycidäther-Mischung pur		30 min.	Zimmertemperatur (ohne Deckel)

Die vorfixierten Nervenstränge und Ganglien werden längs ausgerichtet und in Epoxidharz eingebettet. Die eingebetteten Proben verbleiben dann bei 60°C für 2 Tage im Brutschrank.

Es erfolgt eine Trimmung der Proben (Ultratrimm, Reichert Jung). Mit einem Ultramikrotom (Ultracut, Reichert Jung) werden Schnitte von 0,5 µm Dicke angefertigt, auf einen Objektträger aufgezogen und auf einer Heizplatte mit 85°C getrocknet.

Zur Hitzefixation werden die Schnitte 20x durch eine Flamme gezogen.

Dann erfolgt die Färbung mit Azur II und Safranin O.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Färbungen

Die Färbung der histologischen Schnitte erfolgt mit einer typischen Gewebefärbung aus Azur II und Safranin O. Dabei stellen sich Zellen und deren Kerne blau dar, Bindegewebe erscheint rosa. Die Myelinscheiden der Nerven färben sich als blaue Kreise an.

Azur II

Aqua dest.	100 ml
Di-Natriumtetraborat wasserfrei (Nr. 63069 Merck, Darmstadt)	1 g
Azur II (Nr. 9211 Merck, Darmstadt)	1 g
Formalin, konzentriert	2-3 Tropfen

Borax in Aqua dest. lösen, dann Azur II hinzufügen und für ca. 2 Stunden rühren lassen.
2 bis 3 Tropfen Formalin zugeben und vor Gebrauch filtern.

Zur Färbung werden die Proben für 25 Sekunden auf eine auf 85°C vorgewärmte Heizplatte aufgezogen, mit Aqua dest. abgespült und getrocknet.

Safranin O

Aqua dest.	100 ml
Di-Natriumtetraborat wasserfrei (Nr. 63069 Merck, Darmstadt)	1 g
Safranin O (Chroma 1B 463 Fa. Diagonal, München)	1 g
Saccharose (Nr. 7653 Merck, Darmstadt,)	40 g
Formalin, konzentriert	2-3 Tropfen

Borax in Aqua dest. lösen, Safranin und Saccharose hinzufügen und gut umrühren.

Über Nacht stehen lassen.

2-3 Tropfen Formalin hinzugeben und vor Gebrauch filtrieren.

Zur Färbung werden die Proben für 15 Sekunden auf eine auf 55°C vorgewärmte Heizplatte aufgezogen, mit Aqua dest. abgespült und zum Trocknen gelegt.

3.2.10 Statistische Berechnung und Dokumentation

Die Erektion wird optisch während der Stimulation beobachtet und eine Größenzunahme und Aufrichtung des Penis während der Stimulation als positive Erektion gewertet.

Die intrakavernösen Veränderungen und der Blutdruck werden durch ein Druckmessgerät (Andomeda Ellipse) aufgezeichnet und in Form zweier Druckkurven ausgedruckt, anhand deren Basiswert, Druckanstieg bis zum Maximum, sowie der zeitliche Verlauf entnommen werden können. Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes während der Elektrostimulation wird sich anhand dieser Kurve ebenfalls dokumentiert.

Die statistische Auswertung der Messergebnisse erfolgt bei den qualitativen Untersuchungen (Erektion ja/ nein) nach den Chi-Square -Test bzw. ein exakter Test nach Fisher (Fisher's Exact Test). Die statistische Auswertung der intrakavernösen Druckmessungen erfolgt nach dem Mann-Whitney-Test. Beides erfolgt durch das Institut für Statistik am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München.

Es findet nur eine statistische Auswertung der Hauptgruppen 3 Monate post Op. statt. Eine Auswertung der Verlaufsgruppen wird aufgrund der geringen Tierzahl nicht durchgeführt. Hier findet nur eine optische Auswertung der Erektion sowie eine Berechnung der Mittelwerte statt.

Bei den histologischen Ergebnissen findet eine rein qualitative Auswertung statt. Die gefärbten Schnitte werden lichtmikroskopisch mit bis zu 100er Vergrößerung untersucht und die neugebildeten Nerven, sowie der Röhrcheninhalt beurteilt.

3.3 Ergebnisse

Die einzelnen Ergebnisse der Versuchsgruppen sind dem Anhang zu entnehmen (siehe Kap. 8, Seite 136 ff.)

3.3.1 Klinische Ergebnisse

Von den 105 operierten Tieren sind 12 Tiere vor Beendigung des Versuchs verendet oder mussten aus dem Versuch genommen werden.

5 Tiere sind aufgrund eines Herz-Kreislaufversagens nach der Operation verendet, 3 aufgrund eines akuten Atemstillstandes, 2 weitere Tiere mussten eingeschläfert werden, da sie sich die Wundnaht aufgebissen haben und ein Tier verstarb 6 Wochen post operationem.

6 Tiere verendeten während der Auswertung, so dass zum Teil keine vollständige Dokumentation aller Untersuchungsparameter durchgeführt werden konnte.

Insgesamt konnten 94 Tiere ausgewertet werden.

Bei allen Gruppen werden die Erektion sowie die Durchschnittswerte bei Druckanstieg, Maximalwert und Dauer ermittelt.

3.3.1.1 Ergebnisse der Hauptgruppen nach dreimonatiger Wartezeit

3.3.1.1.1 Makroskopische Veränderungen

Hauptgruppe Laparotomie (Lap):

Hier zeigen sich 3 Monate nach der Laparotomie makroskopisch keine Veränderungen am Nerven oder Verwachsungen in diesem Bereich.

Hauptgruppe Nervexzision (Nervex):

Nach 3 Monaten kann starker Regenerationsprozess in Bereich der exzidierten Nerven beobachtet werden.

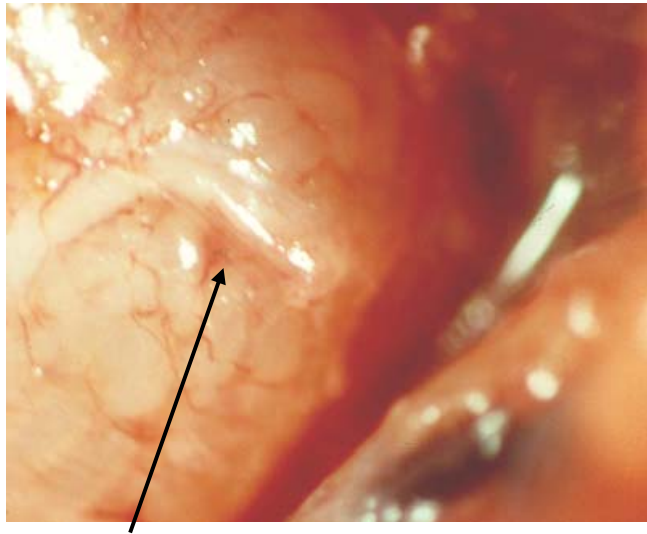
So zeigen sich auf jeder Prostataseite meist 3 bis 4 neugebildete Nervenstränge, die aus dem Ganglion nach kaudal ziehen. Größtenteils werden diese neuen Nervenstränge von dünnen Gefäßsträngen begleitet. Diese neugebildeten Nerven sind wesentlich dünner als die exzidierten Originalnerven und zeigen einen gewundenen Verlauf zeigen.

Verwachsungen der Prostata mit umliegenden Gewebe, Narbenbildungen oder Neurome lassen sich in dieser Gruppe nicht feststellen.

Hauptgruppe leere Silikonröhrchen (Silikon-):

Bei allen 10 Tieren sind nach 3 Monaten die Silikonröhrchen beidseitig an den Nervenenden fixiert.

Allerdings lässt sich eine leichte Verlagerung der fixierten Röhrchen nach dorsal in Richtung seitliche Bauchwand beobachten. Die Röhrchen sind von lockerem Bindegewebe vollständig umwachsen. Es lassen sich aber makroskopisch keine Entzündungsreaktionen an der Prostata oder im Bereich des Röhrchens feststellen. Ein deutlicher Nervenstrang im Silikonröhrchen ist makroskopisch nicht immer zu erkennen. Neugebildete Nervenkolateralen haben das Röhrchen außen als Leitschiene genutzt haben und sind dort entlang nach kaudal gewachsen sind. Neugebildete dünne Nervenstränge können auch auf der Prostata gefunden werden. Diese treten aus dem Ganglion pelvinum aus und ziehen entlang von Gefäßen in Richtung Penis. Teilweise lässt sich aber auch ein diffuses Wachstum in andere Richtungen beobachten. Diese neuen Nerven sind wesentlich dünner als die kavernenösen Nerven und weisen einen geschlängelten Verlauf auf. Abbildung 15 zeigt ein Silikonröhrchen 3 Monate nach der Implantation.



Silikonröhrchen 3 Monate post Op.

Abb. 15: Neugebildeter Nervenstrang im Inneren des Silikonröhrchens.

Hauptgruppe Nerventransplantation (Transpl):

Makroskopisch sind die Transplantate mit den kavernenösen Nerven verwachsen und zeigen keine Degenerationserscheinungen. Dafür sind Verwachsungen des Transplantats mit der Prostata, sowie des umliegenden Gewebes festzustellen. Sehr häufig lassen sich starke Verwachsungen der V. iliaca interna mit der Prostata beobachten, was auf die Manipulation der Vene beim Loslösen des N. genitofemoralis zurückzuführen ist. Auch hier finden sich zusätzliche dünne Seitenäste, die sich aus dem Ganglion entwickelt haben und in gewundenem Verlauf nach kaudal ziehen.

Hauptgruppe Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen (Silikon+):

Die Silikonröhrchen sind nach 3 Monaten bei allen Tieren noch an den Nervenenden fixiert. Auch hier zeigen sich leichte bis mittelgradige Verwachsungen der Röhrchen mit der Prostata. Die Silikonröhrchen sind wie bei Gruppe Silikon- komplett mit lockerem Bindegewebe umwachsen. In den Röhrchen ist deutlich ein milchig weißer, neugebildeter Nervenstrang

nachweisbar. Um die Silikonröhrchen lassen sich, im Vergleich zu Silikon-, deutlich mehr Nervenfasern feststellen, die entlang des Röhrchens nach kaudal wachsen. Daneben lassen sich auch hier wieder bei fast allen Tieren 2 bis 3 neue Nervenstränge auf der Prostata feststellen, die Richtung Schwellkörper ziehen.

3.3.1.1.2 Erektion

Hauptgruppe Laparotomie (Lap):

Die Elektrostimulation erfolgt bei dieser Gruppe beidseits am Ganglion. Daher ergeben sich pro Tier 2 Messungen.

Erwartungsgemäß lässt sich nach 3-monatiger Wartezeit bei allen Tieren auf beiden Seiten eine Erektion auslösen. Bei 10 Tieren können 20 Erektionen ausgelöst werden. Diese Gruppe, als so genannt Positiv-Kontrollgruppe, dient somit mit einer Erektionsrate von 100% als Vergleichsgruppe für alle weiteren Gruppen.

Die Ergebnisse der Hauptgruppen sind in Tab. 2, Seite 80 und in Tab. 3 und Abbildung 19, Seite 81 zusammengefasst.

Hauptgruppe Nervexzision (Nervex):

Hier erfolgt die Elektrostimulation am Ganglion vor dem regenerierten Nerven. Daraus ergeben sich 2 Messungen pro Tier.

Trotz zahlreicher neuer und regenerierter Nerven lässt sich bei 24 Stimulationen bei 12 Ratten der Gruppe weder beidseitig noch einseitig eine Erektion stimulieren. Abbildung 16 zeigt einen nicht erigierten Penis nach Elektrostimulation.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Hauptgruppe leere Silikonröhrchen (Silikon-):

Die Elektrostimulation findet am Ganglion vor dem Silikonröhrchen statt. Pro Seite wird eine Stimulation durchgeführt.

Bei 11 Tieren sind bei insgesamt 22 Stimulationen 11 Erektionen erkennbar (siehe Abbildung 17 und 18). Daraus ergibt sich eine Erfolgsquote von 50 Prozent. Bei 5 Tieren lässt sich auf beiden Seiten bei Stimulation des Ganglions eine Erektion auslösen, bei einem Tier ist nur einseitig auf der linken Seite eine Erektion sichtbar. 5 Tiere zeigen keinerlei Erektion.

Hauptgruppe Nerven transplantation (Transpl):

Die Elektrostimulation findet am Ganglion vor dem Transplantat statt. Auf jeder Seite findet eine Elektrostimulation statt, somit werden bei 10 Tieren 20 Stimulationen durchgeführt. Insgesamt sind nur 6 Erektionen zu beobachten. Damit ergibt sich ein Durchschnitt von 30 Prozent Erektion in dieser Gruppe.

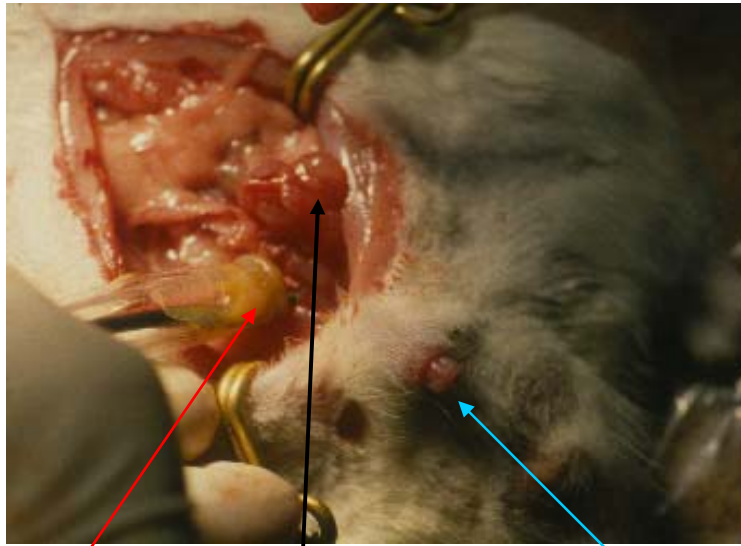
Bei 3 der 10 Tiere ist beidseitig eine Erektion auslösbar, während bei den restlichen 7 Tieren auf beiden Seiten keine Erektion induziert werden können. Einseitige Erektionen waren ebenfalls nicht auslösbar.

Hauptgruppe Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen (Silikon+):

Auch hier findet die Stimulation auf jeder Seite am Ganglion statt, somit ergeben sich pro Tier 2 Messungen. Bei 22 Stimulationen ergeben sich 20 Erektionen.

Diese Gruppe erreicht damit eine Erektionsrate von 91 Prozent.

Bei allen Tieren ist es möglich eine Erektion auszulösen, bei 9 Tieren beidseitig bei 2 Tieren jedoch nur einseitig.



Stimulation am kavernösen Nerven Harnblase nicht-erigierten Penis

Abb. 16: Elektrostimulation ohne Erektion



erigierter Penis

Abb. 17: Elektrostimulation mit deutlicher Erektion



Abb. 18: vollständig erigierter Rattenpenis nach Elektrostimulation

Tab. 2: Auswertung der Hauptgruppen: Erektionen 3 Monate post Op.

Gruppe	Tierzahl	Stimulationen	Anzahl der Erektionen	Erektionen in Prozent
Lap	n = 10	20	20	100%
Nervex	n = 12	24	0	0%
Silikon-	n = 11	22	11	50%
Transpl	n = 10	20	6	30%
Silikon+	n = 11	22	20	91%

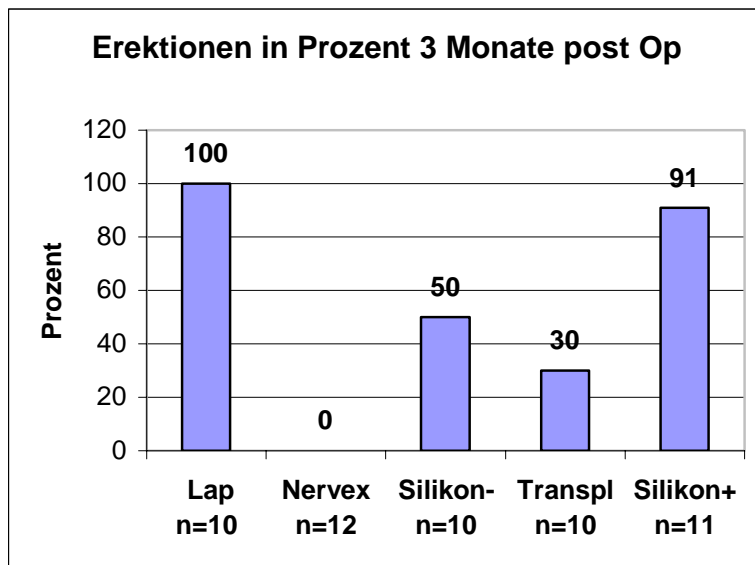


Abb. 19: Durchschnittswerte der Erektionen bei den Hauptgruppen 3 Monate post Op.

Statistische Auswertung der Erektionrate bei den Hauptgruppen

Die Erektionsrate unterscheidet sich zwischen Lap als Positiv-Kontrollgruppen und Nervex, Transpl und Silikon- nach Chi-Square ($p > 0,001$) signifikant. Nur die Gruppe mit gefüllten Silikonröhrchen zeigt keine signifikanten Unterschiede zur Positiv-Kontrollgruppe.

Die leeren Silikonröhrchen und das Transplantat zeigen im Vergleich miteinander ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 3: Statistische Auswertung der einzelnen Gruppen

Lap vs Nervex	p<0,001	
Lap vs Silikon-	p<0,001	
Lap vs Transpl	p<0,001	
Lap vs Silikon+	p=0,167 p=0,489)	nicht signifikant (Fisher`s Exact Test
Nervex vs Silikon-	p<0,001	
Nervex vs Transpl	p<0,01 (0,004)	
Nervex vs Silikon+	p<0,001	
Silikon- vs Transpl	p=0,187	nicht signifikant
Silikon- vs Silikon+	p<0,01 (0,003)	
Transpl vs Silikon+	p<0,001	

3.3.1.1.3 Intrakavernöse Druckmessung und MAP

Bei allen Tieren lässt sich wenige Sekunden nach der Stimulation ein deutlicher systemischer Blutdruckabfall erkennen, der um ein Drittel des Ausgangswertes fallen kann.

Bereits nach weniger als einer Minute steigt der Blutdruck wieder auf den Ausgangswert oder höher an. Dieser Blutdruckabfall steht in direkten Zusammenhang mit der Stimulation und findet unabhängig davon auch dann statt, wenn kein Druckanstieg im Corpus cavernosus stattfindet. So zeigt sich bei den Tieren auch ein Blutdruckabfall, die keinen Anstieg des kavernösen Drucks aufweisen.

Alle einzelnen Messwerte der jeweiligen Tiere sind den Tabellen im Anhang Kap. 8, Seite 136 ff. zu entnehmen.

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in den Abbildungen 20-28, sowie in den Tabellen 4-11 (Seite 86 ff.).

Hauptgruppe Laparotomie (Lap):

Alle Tiere dieser Gruppe zeigen auf beiden Seiten positive Erektionen.

Die Stimulationen erfolgen am Ganglion. Dadurch ergeben sich erneut pro Tier zwei Messungen. Bei der Ratte Nr. 624 ist bei der Stimulation am linken Ganglion ein Druckanstieg messbar. Das Tier verstirbt bevor weitere Messungen auf der rechten Seite unternommen werden konnten. Bei den restlichen 8 Tieren sind alle Messungen vollständig durchgeführt worden. Eine weitere Ratte zeigt auf der rechten Seite keinen Druckanstieg.

Im Durchschnitt ergibt sich bei dieser Gruppe ein intrakavernöser Basisdruck von 15,4 mmHg.

Durchschnittlich 3,750 sec nach Stimulationsbeginn findet ein Druckanstieg statt, der nach 63,1 sec das Maximum von 68,2 mmHg erreicht.

Die Tiere dieser Gruppe zeigen somit eine durchschnittliche Druckerhöhung um 52,8 mmHg.

Die höchsten Werte lassen sich bei Ratte Nr. 622 mit 115 mmHg nach Stimulation am rechten Ganglion beobachten.

Hauptgruppe Nervenexzision (Nervex):

Pro Tier wird auf jeder Seite am Ganglion direkt vor einem neugebildeten Nervenstrang eine Elektrostimulation durchgeführt. Bei 12 Tieren ergeben sich so 24 Stimulationen.

Bei 11 der 12 Tiere ist eine vollständige Auswertung erfolgt. Ratte Nr. 476 ist während der Druckmessung verstorben, so dass hier nur eine Messung auf der linken Seite erfolgen konnte.

Bei 5 Ratten konnte keine Druckveränderung provoziert werden.

Bei 3 Tieren ist jeweils eine Drucksteigerung auf der rechten Seite auslösbar. Bei Ratte Nr. 483 lässt sich bei den Stimulationen nur eine Drucksteigerung am rechten Ganglion bewirken. Eine Ratte (Nr. 476) verstarb vorzeitig, so dass hier auch nur ein Druckanstieg am linken Ganglion erfolgte. Bei Ratte Nr. 469 ist beidseits eine geringgradige Drucksteigerung provozierbar. Lediglich bei Ratte Nr. 466 zeigt sich auf alle Stimulationen hin jeweils ein Druckanstieg zwischen 17 und 44 mmHg bei einem Blutdruck in der Schwanzarterie zwischen 138 und 105 mmHg. Eine sichtbare Erektion lässt sich bei diesem Tier allerdings nicht auslösen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der Basisdruck dieser Gruppe liegt bei durchschnittlich 18,3 mmHg. Etwa 54,5 sec nach Stimulationsbeginn wird in Durchschnitt einen Maximaldruck von 29,8 mmHg erreicht. Daraus ergibt sich ein Druckanstieg um durchschnittlich 11,5 mmHg, der nach durchschnittlich 6,11 sec einsetzt.

Trotz Druckanstieg sind in dieser Gruppe bei keinem Tier Erektionen zu verzeichnen.

Hauptgruppe leere Silikonröhrchen (Silikon-):

Die Messung erfolgt am Ganglion vor dem Silikonröhrchen, pro Seite findet eine Stimulation statt. Bei 4 Tieren lässt sich kein Druckanstieg messen. Ein Tier verstirbt nach der Erektionsmessung, so dass hier auch kein Druckanstieg mehr gemessen werden kann.

Bei 4 Ratten ist sich nur einseitig ein Anstieg im kavernenösen Druck auslösbar.

Nur bei den Ratten Nr. 831 und 925 findet auf beiden Seiten eine Druckerhöhung statt, ebenso zeigen sie auf beiden Seiten deutliche Erektionen. Bei Ratte Nr. 831 lässt sich der höchste Druckanstieg rechts um 82 mmHg auf 102 mmHg in dieser Gruppe bei einem Blutdruck von 109 mmHg feststellen. Sie zeigt ebenfalls auf beiden Seiten eine Erektion.

Die 11 Tiere zeigen einen Basisdruck von 15,9 mmHg. Ein durchschnittlicher Druckanstieg ist in dieser Gruppe nach 6,9 sec erkennbar und beträgt 14,0 mmHg. Nach 46,6 sec wird der Maximalwert von durchschnittlich 29,9 mmHg erreicht.

Hauptgruppe Nerven transplantation (Transpl):

Die Elektrostimulation erfolgt am Ganglion direkt vor dem Transplantat. Pro Seite erfolgt wieder eine Stimulation.

In dieser Gruppe, mit 10 ausgewerteten Tieren, beträgt der Basisdruck durchschnittlich 17,85 mmHg. Bei 4 Tieren zeigen sich auf die Stimulationen keinerlei Druckveränderungen. Bei zwei Tieren ist jeweils nur auf der rechten Seite eine Drucksteigerung auslösbar, bei 2 weiteren Tieren nur auf der linken Seite. Nur bei den Ratten Nr. 833 und 1216 findet auf beiden Seiten ein

Druckanstieg statt. Bei Ratte Nr. 833 lässt sich links der höchste Druckanstieg dieser Gruppe um 64mmHg auf 82mmHg verzeichnen, sowie auf beiden Seiten auch eine Erektion. Bei Ratte Nr. 1216 dagegen ist trotz Druckanstieg auf beiden Seiten keine Erektion zu erkennen. Der durchschnittliche Druckanstieg in dieser Gruppe beträgt 9,8 mmHg. Nach 54,5 sec wird der Maximalwert von 27,65 mmHg erreicht.

Hauptgruppe Silikonröhrchen mit Schwannsche Zellen (Silikon+):

Die Messung erfolgt auch hier wieder einmal pro Seite am Ganglion direkt vor dem Silikonröhrchen.

Ein Tier (Nr. 933) verstirbt nach der Messung der linken Seite vorzeitig, Nr. 934 verstirbt bereits vor der Druckmessung.

Die Gruppe zeigt einen Basisdruck von 18,85 mmHg.

Außer bei den Ratten Nr. 933 und Nr. 934 ist bei allen Tieren auch auf beiden Seiten eine Erektion zu verzeichnen. Bei 9 von 11 Tieren kann ein Druckanstieg verzeichnet werden. Bei 7 Tieren ist auf beiden Seiten ein Druckanstieg zu verzeichnen, bei 2 Ratten nur einseitig, nämlich einmal rechts (Nr. 1361) und einmal links (Nr. 1222). So kommt es, dass bei der Ratte Nr. 1221 zu einen Druckanstieg auf den Maximalwert von 160 mmHg auf der rechten Seite und links von 137 mmHg bei einem mittleren arteriellen Blutdruck von jeweils 169 mmHg bzw. 146 mmHg. Daraus ergibt sich ein Druckanstieg von rechts um 127 mmHg, der nach bereits 0,5 sec einsetzt, und links um 123 mmHg.

Durchschnittlich kann 9 sec nach Stimulation ein Druckanstieg gemessen werden. Nach 36,6 sec wird der Maximalwert von 59,75 mmHg erreicht. Der Druckanstieg beträgt somit im Durchschnitt 40,8 mmHg. In dieser Gruppe lassen sich auch die höchsten Druckanstiege messen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 4: Ergebnisse der Hauptgruppen 3 Monate post Op (Mittelwerte, Standardabweichung in Klammern)

Gruppe	Erektion in Prozent	Basisdruck in mmHg MW (± SD)	Druckanstieg in mmHg MW (± SD)	Druckanstieg nach sec MW (± SD)	Maximaldruck in mmHg MW (± SD)	Maximaldruck nach sec MW (± SD)	Blutdruck in mmHg MW (± SD)
Lap	100%	15,4 (± 6,06)	52,8 (± 23,88)	3,75 (± 3,77)	68,2 (± 28,31)	63,1 (± 42,0)	123,24 (± 30,79)
Nervex	0%	18,3 (± 8,63)	11,5 (± 21,53)	6,11 (± 5,8)	29,8 (± 20,49)	43,11 (± 29,36)	111,05 (± 22,85)
Silikon-	50%	15,9 (± 7,52)	14,0 (± 23,61)	6,88 (± 8,27)	29,9 (± 25,19)	46,63 (± 30,39)	117,30 (± 22,5)
Transpl	30%	17,85 (± 10,77)	9,8 (± 18,12)	8,69 (± 8,45)	27,65 (± 19,61)	54,4 (± 26,87)	135,95 (± 20,04)
Silikon+	91%	18,95 (± 7,59)	40,8 (± 35,84)	9,1 (± 11,82)	59,75 (± 39,75)	36,6 (± 17,62)	127,95 (± 27,77)

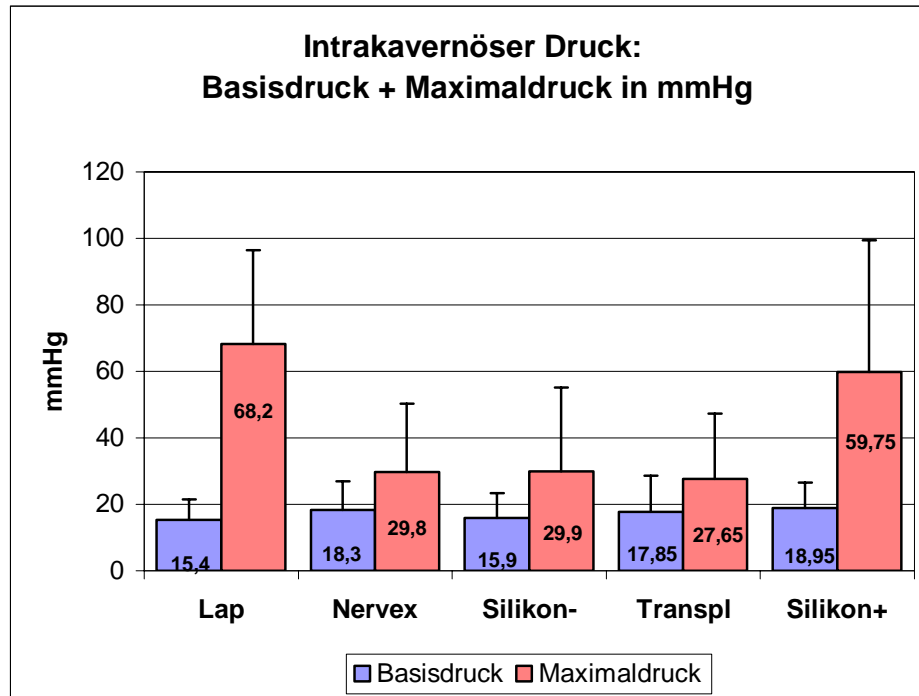


Abb. 20: Durchschnittlicher Basisdruck und Maximaldruck 3 Monate post Op (Mittelwerte angegeben).
(Der intrakavernöse Druckanstieg ergibt sich aus der Differenz zwischen Basisdruck und Maximaldruck).

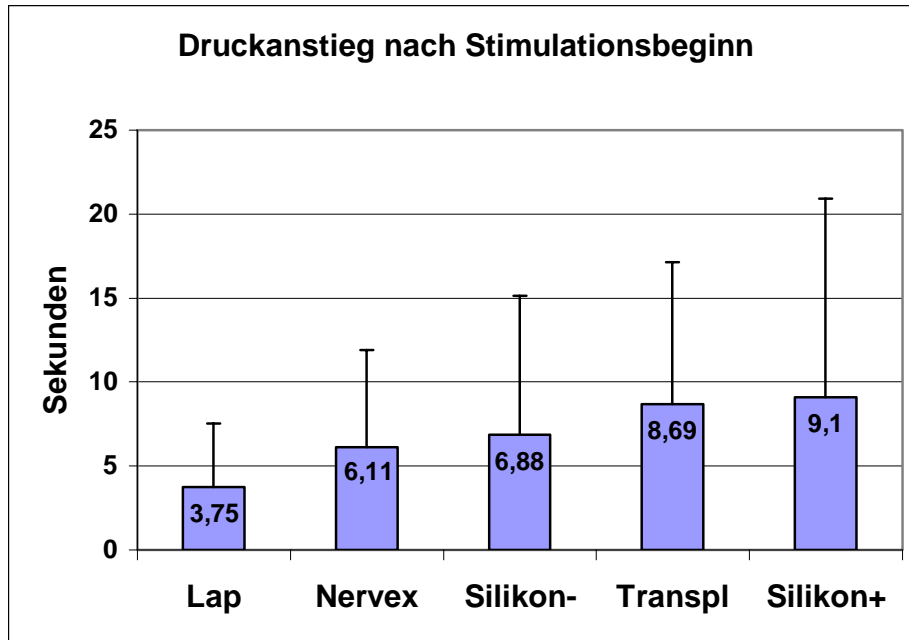


Abb. 21: Durchschnittlicher Beginn des Druckanstieges in Sekunden (Mittelwert) 3 Monate post Op.

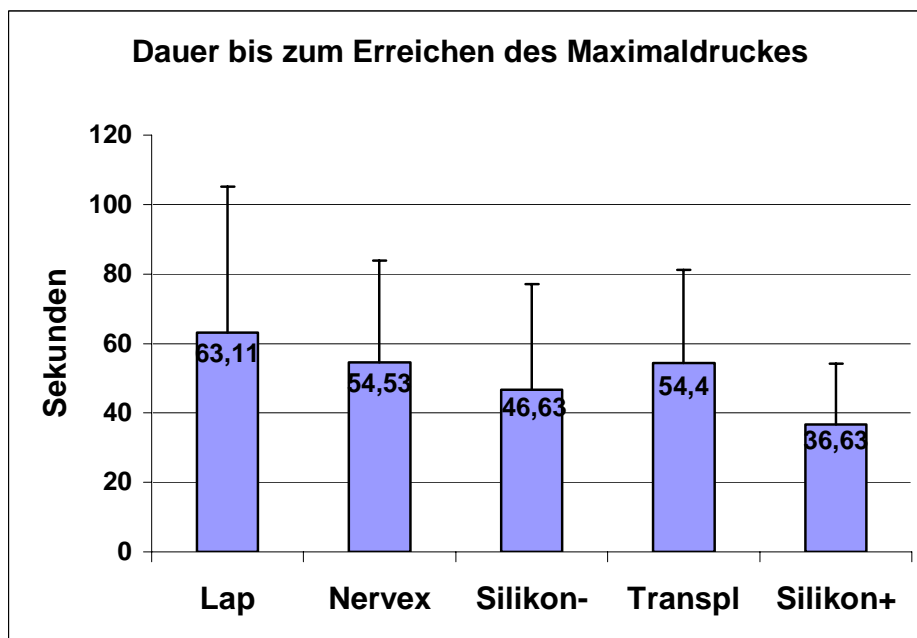


Abb. 22: Dauer in Sekunden (Mittelwert) nach Stimulationsbeginn bis zum Erreichen des Maximaldruckes 3 Monate post Op.

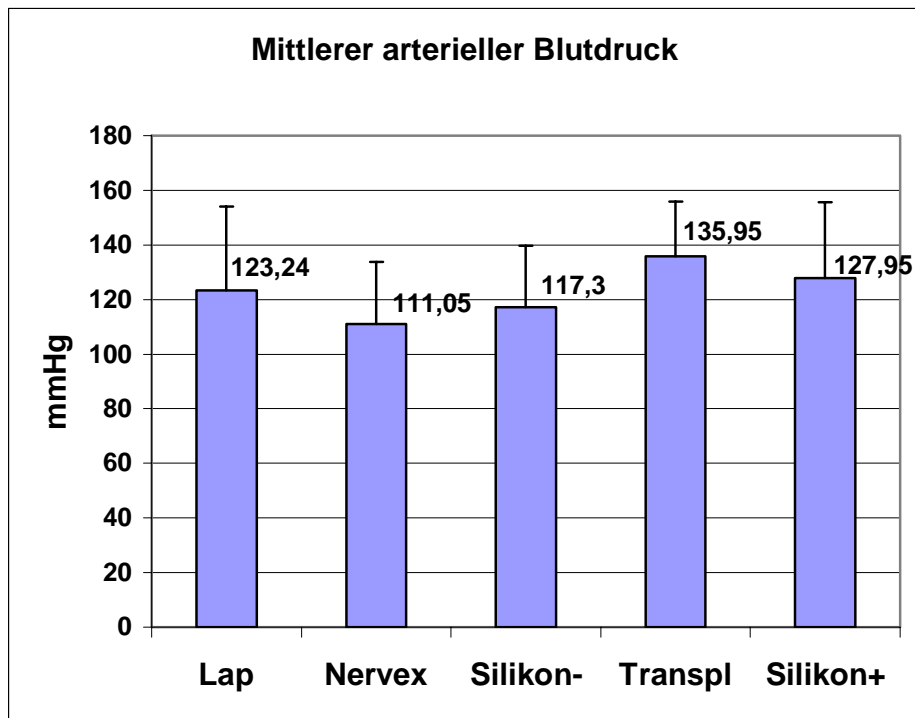


Abb. 23: Mittlerer arterieller Blutdruck (Mittelwerte) während der Stimulation 3 Monate post Op.

Statistische Auswertung der intrakavernösen Druckmessung der Hauptgruppen (3 Mo. post Op.)

Die Gruppe Silikon + unterscheidet sich im intrakavernösen Druckanstieg nicht signifikant von der Laparotomie-Gruppe (der Positiv-Kontrollgruppe). Alle anderen Gruppen zeigen signifikante Unterschiede in Druckanstieg zur Laparotomiegruppe und zu Silikon+ (Tab. 6).

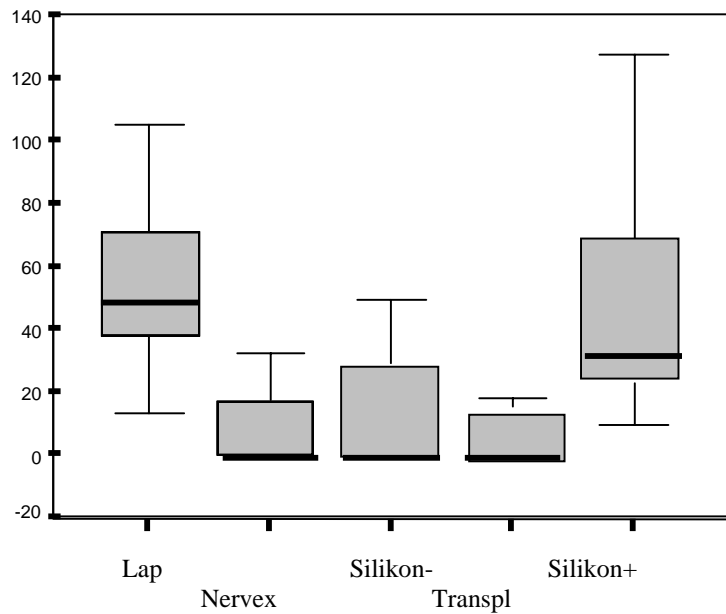


Abb. 24: Intrakavernöser Druckanstieg der Hauptgruppen 3 Monate post Op.

Tab. 5: Einzelwerte des intrakavernösen Druckanstieges der Hauptgruppen in mmHg.

Gruppe	Lap	Nervex	Silikon-	Transpl	Silikon+
Mittelwert	52,8	11,5	14	9,8	40,8
Minumum	13	0	0	0	9
Maximum	105	89	82	64	127
Median	49,50	,00	,00	,00	35,844
Std.Abweichung	23,879	21,531	23,606	18,120	35,844

Tab. 6: Stat. Vergleich der Gruppen beim Druckanstieg

Lap vs Nervex	p<0,001	
Lap vs Silikon-	p<0,001	
Lap vs Transpl	p<0,001	
Lap vs Silikon+	p= 0,277	nicht signifikant
Silikon- vs Transpl	p<0,001	
Silikon- vs Silikon+	p= 0,002	
Transpl vs Silikon+	p<0,001	

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Gruppen unterscheiden sich in der Zeit bis ein Druckanstieg nach Stimulationsbeginn einsetzt nicht signifikant voneinander (Tab. 8)

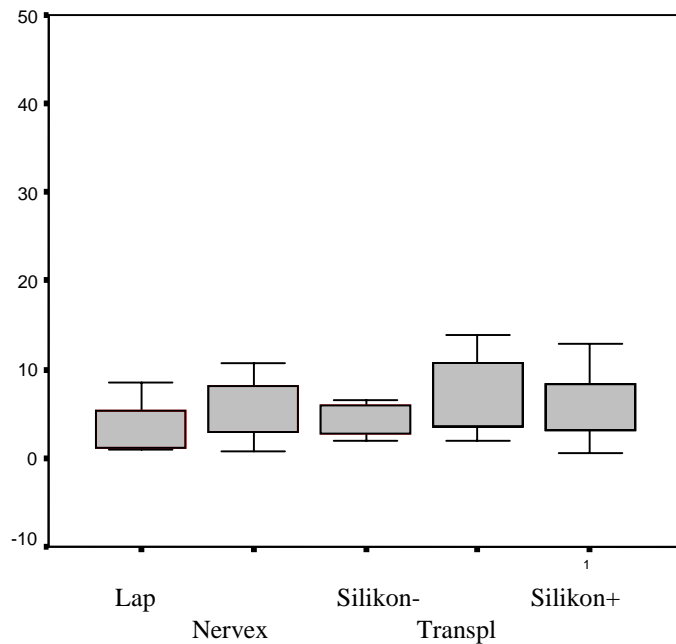


Abb. 25: Darstellung der statistischen Auswertung der Zeit bis zum Druckanstieg (3 Monate post Op).

Tab. 7: Einzelwerte der Zeit (sec) bis zum Druckanstieg bei den Hauptgruppen.

Gruppe	Lap	Nervex	Silikon-	Transpl	Silikon+
Mittelwert	3,750	6,111	6,875	8,688	9,094
Minumum	1	0,8	2	2	0,5
Maximum	15,5	19	27	27,5	45
Median	2,100	4,000	4,250	5,750	5,000
Std.Abweichung	3,7738	5,7992	8,2711	8,4513	11,8156

Tab. 8: Stat. Vergleich der Gruppen der Zeit bis zum Druckanstieg δt

Lap vs.	Nervex	p= 0,314
Lap vs.	Silikon-	p= 0,092
Lap vs.	Transpl	p= 0,023
Lap vs.	Silikon+	p= 0,032
Silikon- vs.	Transpl	p= 0,426
Silikon- vs.	Silikon+	p= 0,599
Transpl vs.	Silikon+	p= 0,477

Der mittlere arterielle Blutdruck der Hauptgruppen unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen (p= 0,493) (Tab.10).

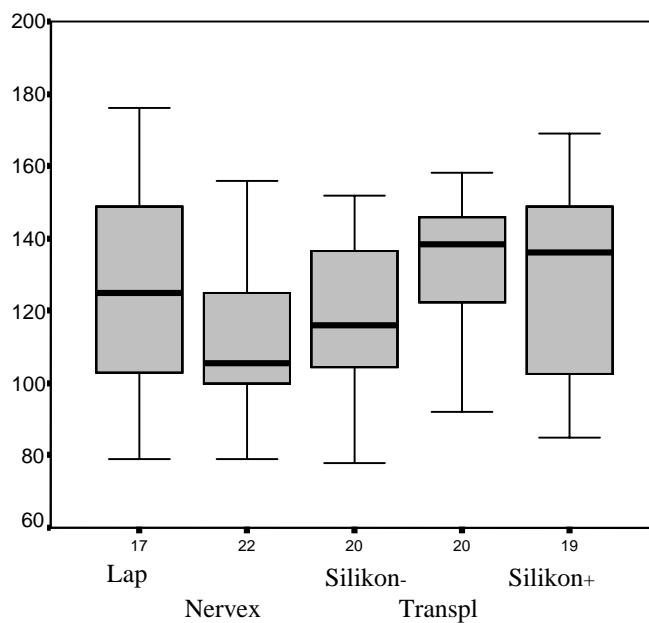


Abb. 26: Darstellung der stat. Auswertung des Blutdruckes.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 9: Einzelwerte des Blutdruckes in mmHg (3 Monate post Op).

Gruppe	Lap	Nervex	Silikon-	Transpl	Silikon+
Mittelwert	123,24	111,05	117,30	135,95	127,95
Minumum	79	79	78	92	85
Maximum	176	170	152	187	169
Median	125,00	105,50	116,00	138,50	136,00
Std.Abweichung	30,791	22,850	22,497	20,041	27,766

Tab. 10: Stat. Vergleich des Blutdruckes

Lap vs. Nervex	p= 0,169
Nervex vs. Silikon-	p= 0,236
Nervex vs. Transpl	p<0,001
Nervex vs. Silikon+	p= 0,072
Transpl vs. Silikon+	p= 0,477

Bei einem statistischen Vergleich des kavernösen Druckanstieges der Hauptgruppe mit dem dazugehörenden mittleren arteriellen Blutdruck zeigt sich bei allen Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tab. 11).

Tab. 11: Vergleich von Druckanstieg und Blutdruck miteinander

Lap:	Druckanstieg vs. Blutdruck	p= 0,415
Nervex:	Druckanstieg vs. Blutdruck	p= 0,152
Silikon-:	Druckanstieg vs. Blutdruck	p= 0,089
Transpl:	Druckanstieg vs. Blutdruck	p= 0,381
Silikon+:	Druckanstieg vs. Blutdruck	p= 0,136

3.3.1.2 Ergebnisse der Verlaufgruppen

Die Ergebnisse der Verlaufgruppen werden in den Tabellen 12 und 13 auf Seite 95 zusammengefasst und in Abb. 27, Seite 96 dargestellt.

Verlaufgruppe Lap/ 2:

Es lassen sich bei allen Tieren zwischen 2 und 10 Wochen post Op. auf beiden Seiten Erektionen auslösen. Ebenso ist auch bei allen Tieren ein Druckanstieg zu verzeichnen, der sich im Mittel bei 64,1 mmHg (19 bis 105 mmHg) liegt.

Verlaufgruppe Nervex/ 2:

Zwei Wochen post Op. ist weder eine Erektion noch Druckerhöhung auslösbar.

Nach 4 Wochen zeigen ebenfalls beide Tiere keine Erektion oder Druckanstieg.

Nach 6 Wochen post Op. ist bei Ratte Nr. 1366 beidseitig eine Erektion auslösbar, ebenso ist eine Druckerhöhung messbar. So zeigt sich rechts nach 9 sec ein Druckanstieg um 28 mmHg auf einen Maximalwert von 40 mmHg, links nach 8 sec ein Druckanstieg um 25 mmHg auf einen Maximalwert von 48 mmHg. Das zweite Tier zeigt weder eine Erektion noch einen Druckanstieg nach beidseitiger Stimulation.

8 Wochen post operationem ist erneut bei keinem der Tiere eine Erektion auslösbar und ebenso ist kein Anstieg des intrakavernösen Druckes zu verzeichnen.

Nach 10 Wochen ist keine sichtbare Erektion provozierbar. Bei Ratte Nr. 1223 lässt sich auf der rechten Seite ein Druckanstieg von 89 mmHg auf einen Maximalwert von 106 mmHg auslösen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Verlaufsgruppe Silikon-/ 2:

Nach zwei Wochen ist bei beiden Tieren weder eine Erektion noch eine Drucksteigerung zu sehen.

Bei Ratte Nr. 2170 lässt sich 4 Wochen post operationem eine Erektion auf der rechten Seite und im Schwellkörper eine Druckerhöhung um 11 mmHg erkennen. Auf der linken Seite lässt sich optisch keine Erektion erkennen, dennoch ist ein Druckanstieg um 39 mmHg zu verzeichnen. Bei der zweiten Ratte lässt sich keine Erektion oder Druckveränderung auslösen

Nach 6 Wochen ist nur bei Ratte Nr. 2077 links eine Erektion und ein Druckanstieg um 18 mmHg zu messen.

Bei den beiden Tieren, die nach 8 Wochen untersucht werden, lässt sich nur bei Ratte Nr. 1935 auf der linken Seite eine Erektion beurteilen. Bei der zweiten Ratte (Nr. 1934) ist dies auf beiden Seiten der Fall. Hier ist auch ein Druckanstieg um einmal 13 mmHg und um 47 mmHg zu erkennen, welcher nach 16 bzw. 10 sec einsetzt.

Nach 10 Wochen zeigt sich bei Ratte Nr. 2079 rechts eine Erektion sowie ein Druckanstieg, der nach 8,5 sec einsetzt und um 96 mmHg auf einen Maximalwert von 117 mmHg steigt. Bei der zweiten Ratte lässt sich ebenfalls nur einseitig eine Erektion erzeugen, allerdings ist hier kein Druckanstieg erkennbar.

Verlaufsgruppe Silikon+/ 2:

Hier ist bereits nach zwei Wochen post operationem bei Ratte Nr. 2085 einseitig eine Erektion als Reaktion auf die Elektrostimulation zu erkennen. Bei der Druckmessung zeigt sich ein Anstieg um 26 mmHg auf 36 mmHg.

4 Wochen post operationem ist bei beiden Ratten jeweils einseitig rechts eine Erektion erkennbar. Ein Druckanstieg ist ebenfalls nur jeweils auf der rechten Seite messbar. Bei Ratte Nr. 2082 kann eine Drucksteigerung um 44 mmHg auf 56 mmHg und bei Ratte Nr. 2083 um 32 mmHg auf 39 mmHg verzeichnet werden.

Nach 6 Wochen ist bei Ratte Nr. 1937 auf beiden Seiten eine Erektion erkennbar, allerdings nur einseitig eine Druckmessung möglich. Hier ist ein Druckanstieg um 16 mmHg zu verzeichnen.

Die zweite Ratte (Nr. 1938) zeigt nur auf der rechten Seite eine Erektion, dort mit einem Druckanstieg von 29 mmHg. Auf der zweiten Seite lässt sich optisch keine Veränderung am Penis erkennen, welche als Erektion gewertet werden kann. Dennoch zeigt die Druckmessung im Schwellkörper einen geringen Druckanstieg von 6mmHg.

Nach 8 Wochen ist nur bei Ratte Nr. 1939 eine Erektion zu erkennen und das auch nur auf der rechten Seite. Der Druckanstieg auf dieser Seite ist dennoch mit 66 mmHg auf 100 mmHg sehr beachtlich. Bei dem zweiten Tier sind weder eine Erektion noch ein Druckanstieg zu verzeichnen.

10 Wochen nach Silikonröhrenimplantation zeigt sich bei Ratte Nr. 1930 keinerlei Erektion oder Druckanstieg. Das andere Tier dagegen zeigt auf beiden Seiten eine Erektion. Es lassen sich ebenfalls auf beiden Seiten Druckanstiege stimulieren. Links ist eine Drucksteigerung um 92 mmHg auf 107 mmHg und rechts, bereits nach 0,5 sec, um 122 mmHg auf 147 mmHg zu bewirken.

Tab. 12: Verlaufsgruppen: Anzahl der sichtbaren Erektionen.

Gruppe	2 Wochen post Op.	4 Wochen post Op.	6 Wochen post Op.	8 Wochen post Op.	10 Wochen post Op.
Lap/ 2	2	4	4	4	4
Nervex/ 2	0	0	2	0	0
Silikon-/ 2	0	1	1	3	2
Silikon+/ 2	1	2	3	1	2

Tab. 13: Verlaufsgruppen: intrakavernöser Druckanstieg bei Erektion (Mittelwerte)

Gruppe	2 Wochen post Op.	4 Wochen post Op.	6 Wochen post Op.	8 Wochen post Op.	10 Wochen post Op.
Lap/2	42,8 mmHg	52,8 mmHg	81,8 mmHg	78,3 mmHg	65 mmHg
Nervex/2	0 mmHg	0 mmHg	26,5 mmHg	0 mmHg	89,0 mmHg
Silikon-/2	0 mmHg	25 mmHg	18 mmHg	30 mmHg	96,0 mmHg
Silikon+/2	26 mmHg	38 mmHg	17 mmHg	66 mmHg	107,0 mmHg

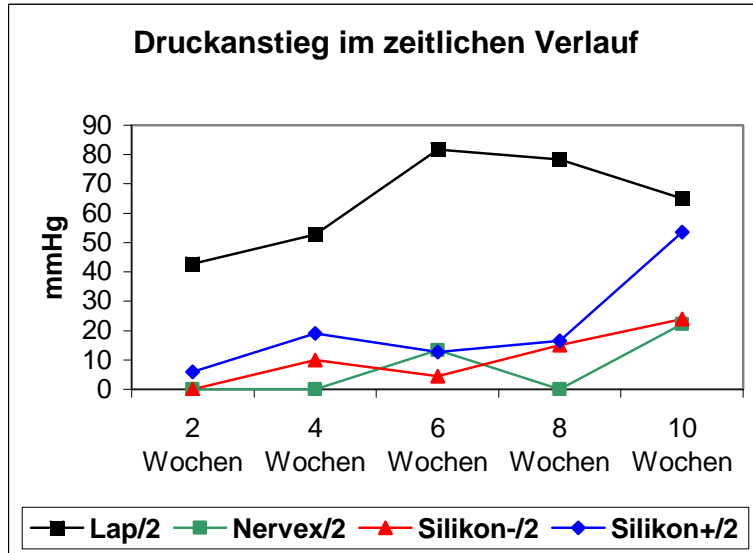


Abb. 27 : Intrakavernöse Druckanstiege bei den Verlaufsgruppen.

3.3.2 Histologische Ergebnisse

3.3.2.1 Histologische Ergebnisse der Hauptgruppen

Hauptgruppe Lap:

Die Schnitte der Gruppe der Laparotomie zeigen den Aufbau der kavernösen Nerven im Originalzustand, da bei dieser Gruppe keinerlei Manipulation an den Nerven vorgenommen worden ist. Die Nerven sind von ihrer Umgebung gut abgrenzbar und liegen zwischen Prostata und Fettgewebe in lockerem Bindegewebe.

Die kavernösen Nerven stellen sich als gemischte Nerven dar, die aus mehreren dünnen Nervenbündeln bestehen und von der Prostatafaszie und -kapsel durch ein deutliches Epineurium abgegrenzt sind. Diese einzelnen Nervenbündel sind von einem mehrschichtigen Perineurium

umgeben. Zwischen den Nervenbündeln befinden sich kleinere Blutgefäße. Die Nerven bestehen aus gemischten Faseranteilen, bei denen ja nach Schnittebene mehr myelinisierte Nervenfasern oder überwiegend unmyelinisierte Nervenfasern zu finden sind. Die myelinisierten Nervenfasern (Abb. 28 weißer Pfeil) treten v.a. in Gruppen auf und bestehen überwiegend aus mittelstarken Faserkalibern. In den ganglionnahen Abschnitten lassen sich auch noch einzelne große Ganglienzellen finden (siehe Abb. 28, grüner Pfeil). Im Ganglion pelvinum lassen sich pro Anschnitt teilweise über 50 Ganglienzellen finden. Bei ca. 25% der Ganglienzellen sind anhaftende Satellitenzellen zu finden. Die Ganglienzellen verfügen in der Regel über einen großen zentralen Kern und zeigen vereinzelt eine anisometrische Vakuolenbildung im Zytoplasma. Um die Ganglienzellen finden sich vermehrt unmyelinisierte Nervenfasern und nur vereinzelt myelinisierte Nervenfasern, die immer in Gruppen zusammen liegen. Pathologische Veränderungen sind bei keinem der exzidierten Nerven zu finden.

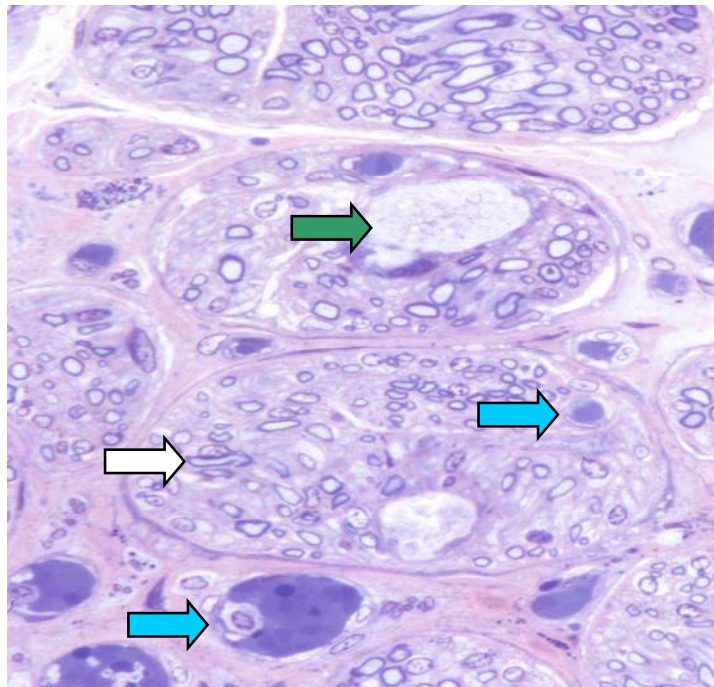


Abb. 28: Querschnitt durch einen kavernen Nerven bei der Ratte. Der Ausschnitt zeigt einen gemischten Nerven, bestehend aus zahlreichen Nervenfaserbündeln, die durch ein Perineurium voneinander abgegrenzt sind. Die Nervenfaserbündel enthalten neben myelinisierten Nervenfasern (weißer Pfeil), auch noch einzelne Ganglienzelle (grüner Pfeil). Daneben finden sich zahlreiche epineurale Blutgefäße (blauer Pfeil).

Hauptgruppe Nervex:

Bei dieser Gruppe sind sowohl die Nerven bei der Exzision im Rahmen der Erstoperation untersucht worden, als auch die neugebildeten Nervenregenerate nach 3 Monaten post Op.

Die exzidierten Nervenfasern zeigen das gleiche Bild wie die Nervenfasern der Gruppe Lap.

Sie stellen sich als gemischte Nerven dar, die in ganglionnahen Abschnitten noch über Ganglienzellen verfügen und vielfach aus mehreren Nervenbündeln bestehen, die zu einem Faszikel zusammengefasst werden. Pathologische Besonderheiten sind nicht nachweisbar.

Die regenerativen Sprouts weisen 3 Monate post Op. deutlich geringer im Durchmesser als die exzidierten Originalnerven auf. In ihrem histologischen Aufbau unterscheiden sie sich jedoch kaum von diesen. Es sind ebenfalls gemischte Nerven, die sich in einzelne Nervenfaserbündel aufteilen lassen. Die einzelnen Nervenbündel sind von einem mehrschichtigen Perineurium abgegrenzt, von lockerem Bindegewebe umgeben und von ihrer Umgebung durch ein Epineurium abgegrenzt. In den neugebildeten Nervenfaserbündeln zeigen sich vermehrt myelinisierte Nervenfasern, v.a. mittelstarke Faserdurchmesser, die immer in Gruppen vorliegen. Die unmyelinisierten Nervenfasern lassen sich zwischen einzelnen Gruppen myelinisierter Fasern finden. Ganglienzellen sind in den regenerierten Nervenabschnitten nicht vorhanden. Pathologische Veränderungen sind nicht erkennbar. Die post mortem entnommenen Ganglien entsprechen denen der Hauptgruppe Lap und weisen keine Veränderungen auf.

Hauptgruppe Silikon-:

Die Röhrchen sind alle mit den Nervenenden verbunden. An den Nervenenden haben keine Degenerationsprozesse stattgefunden. Im Inneren der Röhrchen befinden sich dünne, fast durchsichtige Regenerate. Die Regenerate liegen 3 Monate nach Implantation der Röhrchen im Zentrum der Silikonröhrchen, füllen diese aber nicht komplett aus. Von der Innenwand der Silikonröhrchen sind sie durch eine gallertige Flüssigkeitsschicht getrennt.

Im Querschnitt zeigen sich die Regenerate als kleine runde Anschnitte, in deren Zentrum sich einzelne dünne Nervenfasern befinden, die nur zum Teil durch ein eindeutiges Perineurium zu größeren Bündeln zusammengefasst sind (siehe Abb. 29). Nur in wenigen Fällen lässt sich eine

Unterteilung in mehrere Faserbündel erkennen. Die Mehrheit der Nervenfasern liegt ungeordnet in lockerem Bindegewebe. Bei den Nervenfasern handelt es sich überwiegend um Nervenfasern vom nicht-myelinisierten Typ. Nur etwa 20% der Nervenfasern sind mittelstark und myelinisiert. Ganglienzellen sind in den Nervenregeneraten keine zu finden. Daneben zeigen sich viele kavernöse Blutgefäße, teilweise auch diffuse Hämorrhagien. Die Blutgefäße sind vor allem im Randbereich zu finden. Nach außen wird der neugebildete Nerv von mehreren Schichten Perineuralgewebe umschlossen. In dieser Schicht lassen sich nur vereinzelt Entzündungszellen nachweisen.

Außen am Silikonröhrchen findet ebenfalls ein Regenerationsprozess statt. Die dort gebildeten Nerven sind sehr klein und bestehen überwiegend aus nicht-myelinisierten Fasern. Vielfach bestehen sie auch nur aus einem Nervenfaserbündel, das dem Röhrchen anliegt und von lockerem Bindegewebe umgeben ist.

An den post mortem exzidierten Ganglien sind keine Veränderungen oder Besonderheiten nachweisbar.

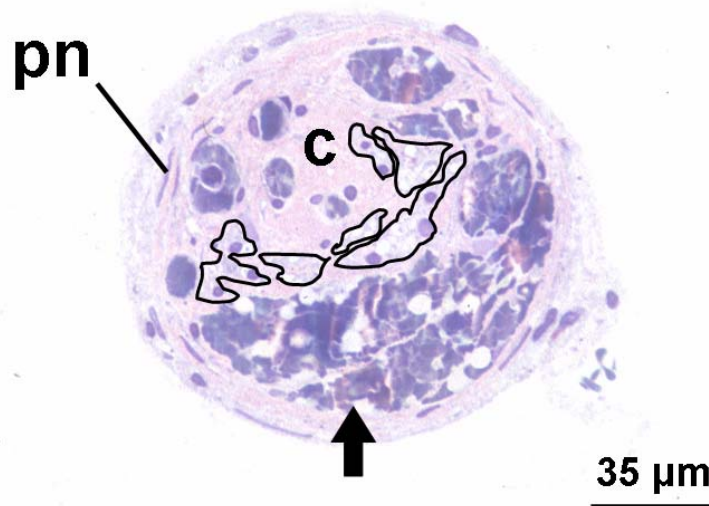


Abb. 29: Querschnitt durch ein Silikonröhrchen ohne Schwannsche Zellen 3 Monate nach Implantation.

Es zeigen sich einzelne nicht abgegrenzte Nervenfasern (schwarz umrandet) umgeben von lockerem Bindegewebe (c). Am Rand lassen sich zahlreiche Blutgefäße und Einblutungen (schwarzer Pfeil) feststellen. Nach außen wird das Regenerat durch ein mehrschichtiges Perineurium (pn) abgegrenzt. Das Silikonröhrchen selbst lässt sich nicht anfärben und ist daher nicht zu erkennen.

Hauptgruppe Transpl:

Der transplantierte N. genitofemoralis ist mit dem kavernösen Nerven zu einem Nervenstrang verwachsen. An den Anastomosestellen ist keine Neurombildungen festzustellen.

Das Transplantat zeigt sich als ein dickes Nervenbündel mit überwiegend myelinisierten Nervenfasernstruktur, bei der je nach Nervenanschnitt bis zu 100% myelinisierte Nervenfasern zu sehen sind. Eine Unterteilung in Bündel ist nicht zu sehen, sondern es finden sich nur einzelne Nervenfaszikel, die von einem einschichtigen Perineurium umgeben sind, wie auch in Abb. 30 (weißer Pfeil) zu sehen. Teilweise lassen sich Blutgefäße in den Transplantaten erkennen. Ganglienzellen sind in den Transplantaten nicht vorhanden. Neben dem Transplantat ist es zur Bildung einiger Sprouts gekommen, die in geschlängelterm Verlauf nach kaudal ziehen. Diese zusätzlichen neugebildeten Kollateralen sind vor allem dadurch gekennzeichnet, dass sie überwiegend aus nicht-myelinisierten Nervenfasern bestehen, bei denen bei ganglionnahen Anschnitten auch vereinzelt Ganglienzellen mit zentralem Zellkern teilweise feiner Vakuolenbildung zu sehen sind. Diese Kollateralen sind sehr klein, verfügen aber über ein vollständig ausgebildetes Perineurium und sind umgeben von lockerem Bindegewebe.

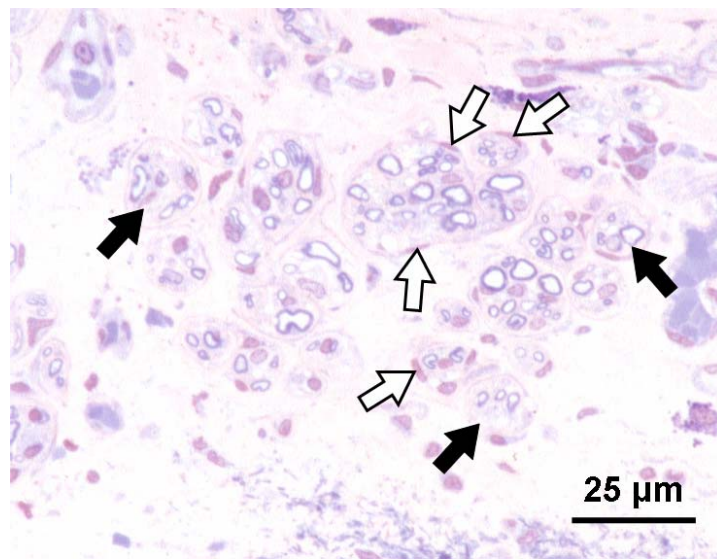


Abb. 30: Ausschnitt aus einem transplantierten Nerven 3 Monate nach der Transplantation. Bildung mehrerer myelinisierter Nervenfaszikel (schwarzer Pfeil) umgeben von einschichtigem Perineurium (weißer Pfeil).

Hauptgruppe Silikon+:

Alle Silikonröhrchen sind noch mit den Nervenstümpfen der kavernösen Nerven verbunden und es hat ein Hindurchwachsen der Nerven durch die Röhrchen stattgefunden. Die Silikonröhrchen werden sowohl außen als auch innen als Leitschiene zur Nervenregeneration genutzt. In Inneren zeigen sich milchig weiße Regenerate, die durch das gesamte Röhrchen zu verfolgen und mit dem distalen Nervenstumpf verwachsen sind. Degenerationsprozesse sind an den Nervenenden nicht zu erkennen.

Im Zentrum der Röhrchen zeigt sich ein Nervenregenerat mit rundem und kompaktem Aufbau, wie an einem Beispiel in Abb. 31 zu erkennen. Es ist keine Adhäsion zwischen Röhrchen und dem Nervenstrang zu erkennen, vielmehr zeigt sich eine gallertige Flüssigkeitsschicht zwischen Nerv und Röhrchenwand.

Die Regenerate weisen einen kreisrunden Anschnitt auf und sind im Durchmesser größer als die der Gruppe Silikon-. Sie bestehen mehrfach aus überwiegend myelinisierten Nervenfasern, vereinzelt dominieren aber auch nicht-myelinisierte Nervenfasern. Vielfach sind die Nervenfasern bereits zu klar abgrenzbaren Bündeln zusammengefasst und von einem mehrschichtigen Perineurium umgeben. Die einzelnen Bündel werden durch ein lockeres Bindegewebe getrennt. Neben den Nervenbündeln lassen sich zahlreiche, größtenteils randständige, gefüllte Blutgefäße erkennen. Die Nervenbündel und endoneuralen Blutgefäße werden durch mehrere Schichten von dichtem Perineuralgewebe nach außen abgegrenzt. Fremdkörperreaktionen lassen sich keine feststellen.

Außen am Silikonröhrchen sind ebenfalls Wachstumsvorgänge aufgetreten. Diese dort vorhandenen Nerven zeigen sich als sehr dünne Nervenstränge, die dem Silikonröhrchen anliegen und von lockerem Bindegewebe umgeben sind. Sie bestehen überwiegend aus nicht-myelinisierten Nervenfasern und zeigen ebenfalls eine Unterteilung in einzelne Nervenbündel, die voneinander durch ein mehrschichtiges Perineurium getrennt sind. Die entnommenen Ganglia pelvini weisen keine Veränderungen auf und stellen sich wie die der Hauptgruppe Lap dar.

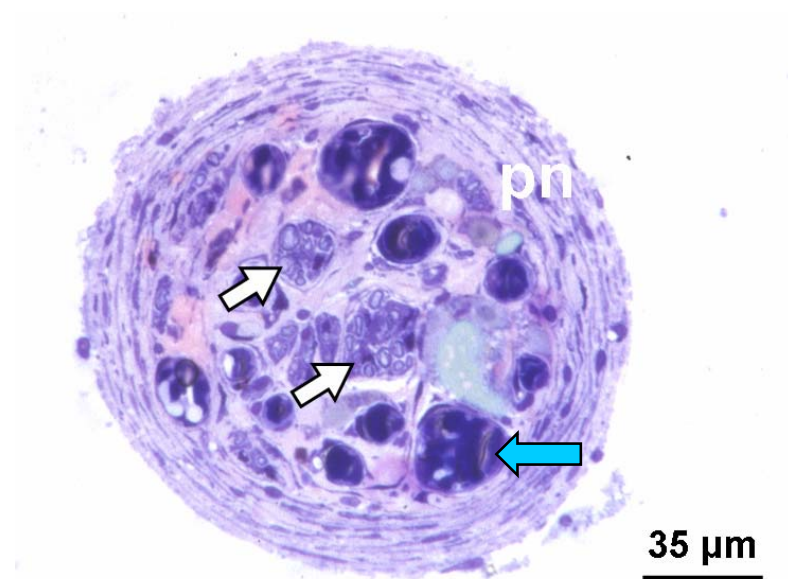


Abb. 31: Querschnitt durch ein zuvor mit homologen Schwannschen Zellen gefülltes Silikonröhrchen 3 Monaten nach der Implantation.
Die weißen Pfeile zeigen die überwiegend myelinisierten Nervenfasern, umgeben von dünnem Perineurium. Der blaue Pfeil zeigt ein endoneurales Blutgefäß. Nach außen wird das Regenerat durch ein mehrschichtiges Perineurium (pn) abgegrenzt.

3.3.2.2. Histologische Ergebnisse der Verlaufsgruppen:

Verlaufsgruppe Lap/ 2

Hier zeigen sich die Nerven in ihrem Orginalzustand. Die exzidierten Nerven zeigen nach 2, 4, 6, 8 sowie nach 10 Wochen den für sie typischen Aufbau eines gemischten Nerven, der aus mehreren Nervenbündeln besteht, die von einem mehrschichtigen Perineurium umfasst werden und nach außen durch ein Epineurium von der Prostata und dem umgebenden Gewebe getrennt sind. Auch nur zwei Wochen nach der Laparotomie lassen sich keine Veränderungen an den kavernenösen Nerven erkennen, die auf den operativen Eingriff hindeuten, ebenso wenig in den weiteren Wochen.

Die Ganglien zeigen ebenfalls keine pathologischen Veränderungen oder Auffälligkeiten.

Verlaufsgruppe Nervex/ 2

Zwei Wochen nach der Exzision der kavernösen Nerven sind bereits dünne neugebildete Nervenfasern zu erkennen. Diese sind schlecht von ihrer Umgebung abzugrenzen und liegen gruppiert im Bindegewebe.

4 Wochen nach der Exzision sind mehrere dünne Nervenstränge im Bindegewebe zu erkennen, die vermehrt aus myelinisierten Nervenfasern bestehen aber nur geringgradig durch ein Perineurium abgegrenzt sind.

Nach 6 Wochen Regenerationszeit zeigen sich dünne Nervenstränge, die aus überwiegend myelinisierten Nervenfasern, aber auch aus nicht-myelinisierte Nervenfasern bestehen. Diese sind durch ein Perineurium zu Bündeln unterteilt und gut von dem umgebenden Bindegewebe abgrenzbar. Kleinere endoneurale Blutgefäße lassen sich ebenfalls finden.

Die regenerierenden Nervenstränge zeigen nach 8 Wochen einen überwiegend unmyelinisierten Aufbau mit Unterteilung in einzelne Nervenbündel.

10 Wochen nach der Entnahme zeigen die dünnen Regenerate in eine vergleichbare Struktur wie die exzidierten Originalnerven mit Unterteilung in kleine Nervenstränge, die überwiegend aus nicht-myelinisierten Nervenfasern bestehen und durch ein mehrschichtiges Perineurium voneinander getrennt sind.

An keinem Ganglion lassen sich Veränderungen feststellen die auf die Entfernung der kavernösen Nerven zurückzuführen wären.

Verlaufsgruppe Silikon-/ 2

Nach zwei Wochen ist im Röhrchen bereits ein Regenerat mit runder bis ovaler Anschnitt zu finden. Dieses enthält nur einzelne nicht-myelinisierte Nervenfasern, die nicht abgrenzbar sind und diffus verstreut im Bindegewebe liegen. Neben den wenigen Nervenfasern findet sich überwiegend Bindegewebe, das durch mehrere Schichten undifferenzierte Perineuralzellen umgeben ist. Im Bindegewebe sind zahlreiche Blutgefäße und Hämorrhagien zu sehen. Daneben finden sich v.a. Makrophagen und Granulozyten um das Regenerat.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Nach 4 Wochen Regenerationszeit zeigen sich bereits vermehrt Nervenfasern. Diese sind überwiegend von nicht-myelinisiertem Charakter. Teilweise sind bereits geringgradig myelinisierte Nervenfasern zu erkennen. Diese liegen im Zentrum und werden von Bindegewebe und Blutgefäße umgeben. Außerhalb des Röhrchens sind dünne nicht-myelinisierte Nervenstränge zu finden.

6 Wochen nach der Implantation zeigen sich immer noch überwiegend nicht-myelinisierte Nervenfasern. Nur rund 20 % der Nervenfasern sind myelinisierte Fasern und liegen im Zentrum des Regenerates. Eine Anordnung zu Nervenbündeln und eine eindeutige Abgrenzung durch ein Perineurium sind nicht zu erkennen. Die Nervenfasern sind von lockerem Bindegewebe und von Blutgefäßen umgeben. Nach außen wird der Nerv durch mehrere Schichten an Perineurium umgeben. Um den Nerv herum finden sich zudem einige Makrophagen.

Nach 8 Wochen treten vermehrt strukturierte, myelinisierte Nervenfasern auf, die in Gruppen zusammen liegen. Diese sind mittelstark bis stark myelinisiert. Einzelne Nervenarrangements werden von einem dünnen Perineurium umgeben (Abb. 32).

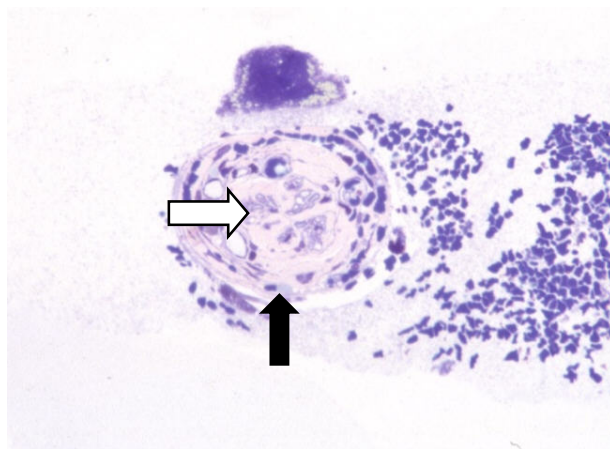


Abb. 32: Regenerierter Nerv 8 Wochen nach der Implantation in ein Silikonröhrchen ohne Schwannsche Zellen (660 fache Vergrößerung)
Der weiße Pfeil zeigt zahlreiche myelinisierte Nervenfasern im Zentrum des Regnerates. Nach außen wird der Nerv durch ein mehrschichtiges Perineurium(schwarzer Pfeil) umgeben.

Nach 10 Wochen ist ein überwiegend myelinisierter Nervenstrang zu erkennen. Die Nervenfasern werden zu Bündeln zusammengefasst und von einer Perineuriumsschicht umgeben (Abb. 33). Große Blutgefäße befinden sich am Rand des Regenerates. Mehrere Schichten an dichtem

Perineurium umgeben den Nerv.

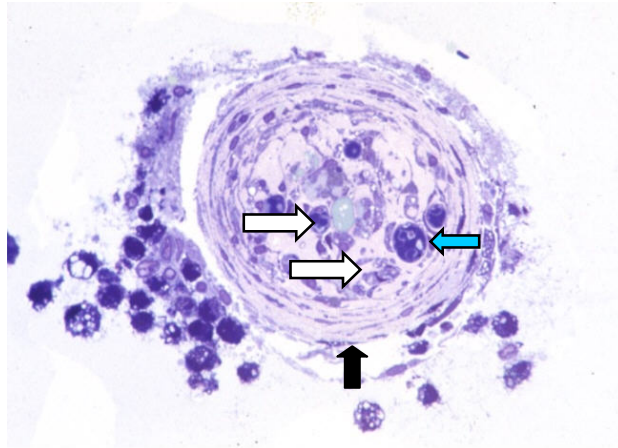


Abb. 33: Querschnitt durch ein leeres Silikonröhrchen 10 Wochen nach der Implantation (660 fache Vergrößerung)
Der weiße Pfeil zeigt ein von Perineurium umgebendes Nervenfaserbündel in lockerem Bindegewebe, der blaue Pfeil markiert ein endoneurales Blutgefäß. Nach außen wird das Regnerat von einem mehrschichtigen Perineurium (schwarzer Pfeil) umgeben.

Verlaufsgruppe Silikon+/2:

Zwei Wochen nach der Implantation der Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen zeigen sich im Röhrchen kleine runde Regenerate, bei denen im Zentrum kleine Faseransammlungen zu erkennen sind. Diese bestehen überwiegend aus unmyelinisierten Nervenfasern, die verteilt im lockeren Bindegewebe liegen. Daneben lassen sich zahlreiche Blutgefäße finden. Nach außen werden die Regenerate durch mehrere Schichten an undifferenzierten Perineuralzellen abgegrenzt. Nach 4 Wochen stellt sich noch ein sehr unreifer Nerv dar. Im Inneren der Silikonröhrchen lassen sich kleine Nervenstränge finden, bei denen im Zentrum mehrere Nervenfasern verteilt liegen. Diese vorwiegend unmyelinisierten Nervenfasern sind noch nicht von einem Perineurium begrenzt. Daneben überwiegen Blutgefäße und Bindegewebe.

Nach 6 Wochen zeigt sich bereits eine deutlichere Strukturierung der Nerven. So überwiegt jetzt der Anteil an Nervenfasern gegenüber dem Bindegewebe. Auch bei der Art der Nervenfasern lassen sich jetzt überwiegend myelinisierte Nervenfasertypen finden.

8 Wochen nach der Implantation überwiegen ebenfalls die myelinisierten Nerven (Abb. 34). Teilweise lässt sich eine Unterteilung durch ein dünnes Perineurium in einzelne Nervenbündel erkennen. Ein Großteil der Gesamtfläche besteht aus Nervenfasern. Daneben finden sich meist 2 bis 3 randständige Gefäße. Mehrere Schichten an Perineurium grenzen den Nerv ab.

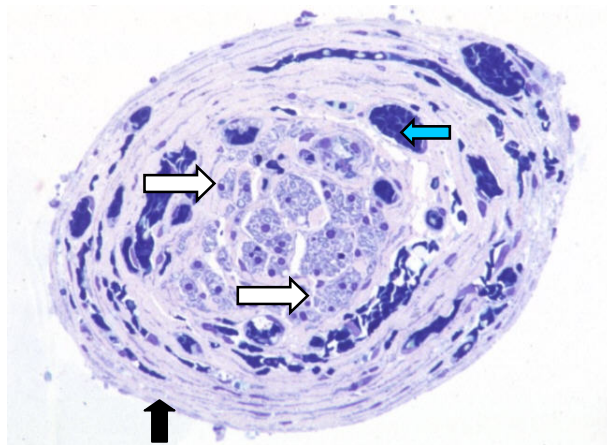


Abb. 34: Querschnitt durch ein mit Schwannsche Zellen gefülltes Silikonröhrchen 8 Wochen nach der Implantation (660 fache Vergrößerung).
Im Zentrum sind zahlreiche myelinisierte Nervenfasern zu erkennen (weißer Pfeil), die durch ein Perineurium abgrenzt werden. Der blaue Pfeil zeigt ein randständiges Blutgefäß, der schwarze Pfeil ein mehrschichtiges Perineurium.

Nach 10 Wochen zeigt sich ein recht komplexer Nerv mit perineuraler Unterteilung in einzelne Nervenfaszikel ähnlich denen nach 3 Monaten Beobachtungszeit (Abb. 35).



Abb. 35: Querschnitt durch ein Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen 10 Wochen nach der Implantation (660 fache Vergrößerung). Das gesamte Regenerat ist von überwiegend myelinisiertes Nervenfaszikeln und Nervenfaserbündeln ausgefüllt (weißer Pfeil). Am Rand zeigen sich große endoneurale Blutgefäße (blauer Pfeil) in lockerem Bindegewebe. Das Regenerat wird von einem kompakten Perineurium umgeben (schwarzer Pfeil).

3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die klinischen und histologischen Untersuchungen haben den positiven Einfluss der Schwannschen Zellen auf die Nervenregeneration bestätigt. So zeigt sich in der Gruppe mit Schwannschen Zellen eine Erektionsrate von 91% im Vergleich zur leeren Silikonröhrchen mit nur 50% und der Transplantationsgruppe mit 30%. Auch die intrakavernöse Druckmessung hat gezeigt, dass in der Gruppe der Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen der höchste Druckanstieg mit 40,8 mmHg auf ein Maximum von 59,75 mmHg erreicht (Positiv-Kontrollgruppe mit reiner Laparatomie mit 68,2 mmHg). Die Gruppen der leeren Silikonröhrchen und Transplantationen erreichen bei gleicher Elektrostimulation nur einen Maximaldruck von unter 30 mmHg. In der Negativ-Kontrollgruppe lassen trotz zahlreicher neu gebildeter Nerven keine Erektion auslösen, dennoch sind geringe Druckanstiege messbar.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchung im zeitlichen Verlauf konnte diese Ergebnisse ebenfalls bestätigen. So lassen sich im direkten Vergleich von Silikonröhrchen ohne Schwannschen Zellen zu Röhrchen mit Schwannschen Zellen bereits nach 2 Wochen einen intrakavernösen Druckanstieg messen und im Verlauf der 10 Wochen deutlich höhere Werte bei der Auswertung der intrakavernösen Druckmessung feststellen.

Die histologischen Untersuchungen bestätigen ebenfalls den positiven Einfluss der Schwannschen Zellen auf die Nervenregeneration. So zeigt sich bereits nach 8 Wochen, besonders aber nach 3 Monaten, die ausgereifere Struktur der Regenerate mit Schwannschen Zellen im Vergleich zu denen ohne. Diese Nerven weisen einen höheren Anteil an myelinisierten Nervenfasern auf und zeigen eine Unterteilung in Nervenbündel und Abgrenzung durch ein kompaktes Perineurium, ähnlich den der exzidierten Nerven.

4. Diskussion

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, eine neue Möglichkeit der Rekonstruktion peripherer Nerven am Beispiel eines 0,5 cm langen exzidierten kavernösen Nervenstranges unter Verwendung von Silikonröhrchen und Schwannschen Zellen zu zeigen.

Durch klinische und histologische Untersuchungen kann gezeigt werden, dass mit Schwannschen Zellen gefüllte Silikonröhrchen im Vergleich zu leeren Silikonröhrchen oder autologen Nerventransplantaten deutlich bessere Ergebnisse in der Regeneration und Funktionswiederherstellung erzielen. Vergleichbare Versuche mit Silikonröhrchen und Schwannschen Zellen sind bislang nur am N. ischiadicus durchgeführt worden. Soweit bisher bekannt ist, sind derartige Untersuchungen mit homologen Schwannschen Zellen noch nie an den erektilen Nerven unternommen worden.

Das periphere Nervensystem verfügt im Vergleich zum Zentralnervensystem über die Möglichkeit eine Nervenregeneration durchzuführen. Die Oligozyten und Astrozyten des ZNS haben nur eine geringe Regenerationskapazität. Die Schwannschen Zellen des peripheren Nervensystems jedoch können über neurotrophe Faktoren eine Nervenregeneration stimulieren. Dies wurde bislang primär zur Regeneration somatischer Nerven, wie beispielsweise des N. ischiadicus genutzt. Bisherige Regenerationsversuche an den kavernösen Nerven bestanden ausschließlich in Nerventransplantation und der Implantation von ungefüllten Silikonprothesen als Leitschienen bei Ratten (QUINLAN et al. 1991 b, BALL et al. 1992 a und b).

Das vorliegende Modell bei der Ratte soll einen neuen Ansatz in der Therapie durchtrennter kavernöser Nerven zeigen. Dieses Tiermodell wurde ausgewählt, da es sich um ein bereits etabliertes Modell handelt. So eignen sich Ratten aufgrund ähnlicher anatomischer Verhältnisse zum Menschen gut als Tiermodell für experimentelle Studien (VARDI et al. 1989). Sie zeigen einen ähnlichen neuroanatomischen Aufbau mit einem Ganglion pelvinum und einem ähnlichen Verlauf der kavernösen Nerven auf der Prostata (ZHANG et al 2001). Der chirurgische Zugang zur Prostata und das Auffinden der neuronalen Strukturen gestaltet sich sehr einfach. Das relativ große Ganglion pelvinum mit seiner Innervation über die Nn. splanchnici pelvici und dem N. hypogastricus ist leicht aufzufinden und schon makroskopisch zu erkennen (DAIL et al. 1975).

DISKUSSION

Die kavernenösen Nerven bestehen bei Ratten und Menschen aus parasympathischen und sympathischen Nervenanteilen, wie es sich auch beim Menschen zeigt. Zwar stellt sich beim Menschen der Nerv in einer komplexeren Struktur dar, funktionell besteht aber kaum ein Unterschied. Das Modell wurde auch ausgewählt um eine Vergleichbarkeit zu bislang durchgeführten Studien in den USA zu haben, die eine Regeneration kavernenöser Nerven mit der Hilfe von Silikonröhrchen bei der Ratte untersucht haben (BALL et al. 1992 a). Ratten sind verglichen mit größeren Säugetieren wie Hunden oder Primaten auch wesentlich einfacher und kostengünstiger in der Haltung und Pflege und werden diesen daher als Labortiere vorgezogen (QUINLAN et al. 1989, ZHANG et al. 2001).

Entgegen häufiger Darstellungen in der Literatur (QUINLAN et al. 1989) handelt es sich bei dem kavernenösen Nerven der Ratte jedoch nicht um einen einzelnen Nervenstrang. Vielmehr lässt sich in der vorliegenden Untersuchung feststellen, dass es sich hierbei um eine Vielzahl dünner Nervenstränge handelt, die gabelartig vom Ganglion pelvinum des Plexus prostaticus zum Penis ziehen. In der Mitte dieser Nervenansammlung zeigt sich ein dickerer Hauptstrang, der sich teilweise auf Mitte der Prostata nochmals teilt. Dieser Hauptstrang wurde für die Versuche herangezogen und die Nebenäste exzidiert. Eine Innervation der Schwellkörper im Penis erfolgt über die kavernenösen oder erektilen Nerven, die nach ihrer Durchtrennung das klinische Bild der neurogenen erektilen Dysfunktion hervorrufen. Beim Menschen wurde durch Elektrostimulation vor und nach der Durchtrennung dieser Nerven deren Einfluss auf die Erektion untersucht. Dabei hat sich bestätigt, dass nach ihrer Durchtrennung eine 100% ige erektile Dysfunktion gegeben ist. Dieses Bild zeigt sich beim Mann nach radikaler Prostatektomie und Durchtrennung der neurovaskulären Strukturen (SIEGEL et al. 2001). Bei der Ratte lassen sich sehr leicht eine Elektrostimulation und Messung des kavernenösen Druckes durchführen, wobei die Werte der Druckmessungen sehr gut mit denen des Menschen vergleichbar sind. Beide zeigen im Ruhezustand und nach Stimulation vergleichbare Werte. Bei bereits durchgeführten Tierversuchen sind die intrakavernenösen Druckwerte bei der Ratte im Ruhezustand gemessen worden (MARTINEZ-PINEIRO et al. 1994). Die Elektrostimulation zur Beurteilung der Leitfähigkeit der Nerven hat sich in der Humanmedizin sowie bei experimentellen Untersuchungen bewährt. Gerade bei Labortieren, wie der Ratte, lässt sich so eine objektivere Aussage zu Kopulationsbeobachtungen treffen, bei denen eine objektive Auswertung nur bedingt gegeben ist. In der Humanmedizin wird die Elektrostimulation zur Unterstützung der

nervenschonende Operationstechnik und zur Lokalisation der erektilen Nerven verwendet. Ein sensibleres und objektiveres Messsystem zur Untersuchung der Leitfähigkeit der Nerven als die reine Erektionsbeobachtung, stellt auch bei der Ratte die Druckmessung im Corpus cavernosum dar (CHEN et al. 1992). Hier kann bereits eine Druckerhöhung gemessen werden, auch wenn noch keine Erektion ausgelöst werden kann oder die Veränderungen am Penis optisch kaum zu erkennen sind. Der Vorteil dieser Untersuchungsmethode konnte in der vorliegenden Studie untermauert werden. So lässt sich vielfach bereits eine Druckerhöhung messen, eine Erektion aber noch nicht auslösen. Eine Erklärung dafür ist, dass eine Nervenleitung stattfindet und eine Druckerhöhung im Schwellkörper bereits messbar ist, für eine vollständige und optisch sichtbare Erektion der Druckanstieg jedoch noch nicht ausreichend ist. Die hier verwendete invasive Technik, bei der das Corpus cavernosum inzidiert wird, kann beim Menschen durch die CaverMap-Technik ersetzt werden. Dabei wird die Zunahme des Penisumfang in Relation zum Druckanstieg gesetzt (KLOTZ 1999). Dennoch eignet sich die hier verwendete Technik sehr gut um eine Aussage über die Druckverhältnisse im Schwellkörper zu geben. Eine Kombination aus Erektionsbeobachtung und Messung des intrakavernösen Druckes ergibt bei der Ratte eine neue Möglichkeit zur Beurteilung der Leitfähigkeit erektiler Nerven und ist bisher in diesem Maße in der experimentellen Forschung nicht durchgeführt worden.

Die Überbrückung geringer Nervendefekte mit Silikonröhrchen ist in den letzten Jahren vermehrt forciert worden. Silikonröhrchen haben sich dabei als ideales Material zur Nervenrekonstruktion erwiesen. Die Vorteile der Silikonröhrchen als Prothese sind bereits seit längerem bekannt. So lösen Silikonröhrchen beispielsweise keine starken Immunreaktionen aus. Auch in dieser Studie lassen sich makroskopisch an der Prostata oder dem umliegenden Gewebe keine Entzündungsreaktionen feststellen. Nur in Einzelfällen sind bei der histologischen Untersuchung in den Silikonröhrchen einzelne Entzündungszellen zu finden. Es ist aber nicht klar, ob diese auf die Röhrchen als körperfremdes Material zurückzuführen sind. Die Röhrchen dienen als Leitschiene, welche der Nerv während Regeneration nutzen kann und die dem ungerichteten Sprouting vom Nervenstumpf aus entgegen wirken. Innerhalb der Röhrchen entsteht nach kurzer Zeit ein geeignetes Wachstumsmilieu, in dem sich auch neurotrophe Faktoren nachweisen lassen (LUNDBORG et al. 1982 b, DANIELSEN et al. 1983). Die Röhrchen bieten weiterhin einen Schutz nach außen gegenüber Verwachsungen der Nerven mit dem umgebenden Gewebe, sowie vor Entzündungszellen (FIELDS et al. 1989). Zwar zeigt sich bei den hier durchgeführten

DISKUSSION

Versuchen immer eine deutliche Umwachsung der Röhrchen mit Bindegewebe, diese lässt sich aber verhältnismäßig leicht und ohne Verletzung der neugebildeten Nerven in Inneren der Röhrchen lösen. Die Silikonröhrchen haben allerdings den Nachteil, dass sie nach erfolgreicher Regeneration des Nerven wieder entfernt werden sollten. Es kommt jedoch zu keiner Adhäsion zwischen regeneriertem Nerv und Röhrchen, so dass eine Entfernung ohne Verletzung des Nervens möglich ist (LEHMAN und HAYES 1967). Vielmehr sammelt sich Flüssigkeit zwischen der Innenwand des Röhrchens und dem Nervenregenerat und wirkt als Verschiebeschicht. Im Vergleich zu autologen Nerventransplantaten, die oftmals nicht verfügbar sind oder zum Innervationsverlust der Entnahmestelle führen, sind Silikonröhrchen leicht zu beziehen und dem Nervendefekt größenmäßig anzupassen. Ein weiteres Problem der Nerventransplantationen liegt darin, dass die transplantierten Nervenabschnitte häufig nicht vollständig kompatibel mit dem zu überbrückenden Nerven sind und eine 100% ige End-zu-End-Anastomose nicht möglich ist. Dies stellt sicherlich auch das Hauptproblem bei den hier durchgeführten Transplantationen dar. Zwar findet ein Anwachsen des Transplantates an die Nervenstümpfe statt, dennoch ist es fraglich, ob die Erektionsleitung in den wenigen Fällen auch wirklich über das Transplantat selbst und nicht über neugebildete Nervenkolateralen auf der Prostata, die ebenfalls Richtung Schwellkörper ziehen, stattfindet. Diese sind zwar sehr dünn und zeigen vielfach einen gewundenen und ungerichteten Verlauf, dennoch ist nicht auszuschließen, dass sie für einen geringen Druckanstieg ausreichend sind. In der Humanmedizin sind an der Anastomosenstelle von Transplantaten Neurombildungen beschrieben. Auch an der Entnahmestelle eines Transplantates sind schmerzhaftes Neurome bekannt (SCARDINO und KIM 2001). Derartige Neurombildungen konnten bei den untersuchten Ratten in dem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten allerdings nicht beobachtet werden und sind auch nicht aus der Literatur bekannt. Ebenso sind bei den kavernen Nerven keine Degenerationserscheinungen in den histologischen Untersuchungen erkennbar gewesen, wie sie nach Neuronotmesis zu erwarten gewesen wären, wobei nicht auszuschließen ist, dass diese bei anderen histologischen Untersuchungsmethoden erkennbar wären. Auch die Entnahme eines Teilstückes des N. genitofemoralis zeigt bei den untersuchten Ratten keine Einschränkung.

Bei bisherigen Untersuchungen hat eine Implantation von Silikonröhrchen nur eine Regeneration über eine kurze Strecke bewirkt. So zeigt sich bei den Röhrchen oftmals ein Ausbleiben der Regeneration, da keine strukturelle Unterstützung für die Regeneration vorhanden ist und der

distale Nervenstumpf nicht ausreichend neurotrophe Faktoren sezerniert (ANSSELIN et al. 1997). Der distale Nervenabschnitt spielt dabei tatsächlich eine entscheidende Rolle. So lässt sich eine geringe bis gar keine Regeneration feststellen, sobald der distale Nervenstumpf nicht im Röhrchen fixiert wird (ZHANG et al. 1997). Auch in der vorliegenden Studie wurde deshalb darauf geachtet, den distalen Nervenstumpf im Röhrchen zu fixieren. LUNDORG et al. (1982 a) haben gezeigt, dass das Nervenwachstum deutlich reduziert ist, wenn der Stimulus des distalen Nervenabschnittes zu weit entfernt ist. Selbst wenn dieser noch im Röhrchen fixiert ist, stellt der Abstand zum proximalen Nervenstumpf den limitierenden Faktor dar. Somit ist die Anwesenheit einer Matrix alleine nicht ausreichend, um eine Regeneration über 6 mm bei experimentellen Versuchen am N. ischiadicus der Ratte zu fördern (LUNDBORG et al. 1982 a). Es findet auch in dieser Studie in den Silikonröhrchen, im Vergleich zur Nervenexzisionsgruppe, eine bessere Regeneration statt, da der distale Nervenabschnitt im Röhrchen fixiert ist und zu einem direkten Stimulus führt. Dieser notwendige Stimulus fehlt bei den exzidierten Nerven. Neurotrophe Faktoren, die vom distalen Nervenstumpf ausgehen, stimulieren die Schwannschen Zellen aus dem proximalen Nervenstumpf, die wiederum das Axon zum Wachsen anregen. Über längere Strecken sind die Schwannschen Zellen des proximalen Nervenstumpfes allerdings nicht in der Lage, ein ausreichendes Milieu für die Nervenregeneration zu gewährleisten. In diesen Fällen eignen sich autologe Schwannsche Zellen zur Unterstützung der vorhandenen Schwannschen Zellen. Bisher war es bei der Ratte nicht möglich, eine Distanz von über 10 bis 15 mm zwischen zwei Nervenenden mit einfachen Silikonprothesen zu überbrücken (RODRIGUEZ et al. 2000). Versuche haben gezeigt, dass eine Regeneration über 10 mm kaum stattfindet, da der distale Nervenstumpf über diese Distanz nicht ausreichend Einfluss auf den proximalen Anteil nehmen kann (DANIELSEN et al. 1983).

Die aus intakten Nerven stammenden homologen Schwannschen Zellen unterstützen aktiv die Regeneration der Nerven im peripheren Nervensystem. Der positive Einfluss der Schwannschen Zellen konnte in der vorliegenden Studien eindrucksvoll anhand des Unterschieds zwischen der Gruppe mit Schwannschen Zellen und der Gruppe mit leeren Silikonröhrchen und besonders zu den autologen Transplantaten demonstriert werden. Zwar ist hier nur eine Strecke von 0,5 cm überbrückt worden, da der kavernösen Nerven auf der Prostata der Ratte auch nur eine Gesamtlänge von etwa 1 cm aufweist, dennoch lassen sich auch hier die Nachteile ungefüllter Silikonröhrchen zeigen. BALL et al. (1992 a) erreichen bei der Implantation von mit Matrigel

DISKUSSION

gefüllten Silikonröhrchen bei Ratten eine Erektionsrate von etwa 50% nach 4 Monaten. Nach 3 Monaten Beobachtungszeit ist in den eigenen Untersuchungen ebenfalls bei 50% der Tiere mit leeren Silikonröhrchen eine Erektion auslösbar, während bei den Tieren, die Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen erhielten, in 91% der Fälle 3 Monate post Op. eine Erektion zu sehen ist. Damit entsprechen die Ergebnisse letzterer Gruppe in etwa den physiologischen Werten der Positiv-Kontrollgruppe mit reiner Laparotomie, bei welcher 100% Erektionen auszulösen sind. Bei der Gruppe der Nervenexzision, welche als Negativ-Kontrollgruppe dient, konnte dagegen bei keinem der Tiere eine Erektion ausgelöst werden. Dies entspricht dem gegenwärtigen Erkenntnisstand in der Humanmedizin, wo nach radikaler Prostatektomie ohne Nervenschonung nicht mit einer ausreichenden Nervenregeneration und damit einer Erektion gerechnet werden kann (SIEGEL et al. 2001). Die Transplantationsgruppe zeigt nach 3 Monaten nur eine Erektionsrate von 30%, was sicher auch darin begründet liegt, dass der N. genitofemoralis in seinem histologischen Aufbau mit dem kavernösen Nerv nicht identisch ist. Vergleichbare Ergebnisse zeigen QUINLAN und Mitarbeiter die drei Monaten nach einer Transplantation des N. genitofemoralis auf den exzidierten kavernösen Nerv eine Erektionsrate von 20% erhalten haben (QUINLAN et al. 1991 b).

Die Ergebnisse der Druckmessung zeigen ebenfalls die Vorteile der Schwannschen Zellen gegenüber leeren Silikonröhrchen. Bei der Gruppe Silikon+ ist in 16 von 22 Fällen ein Druckanstieg mit einer durchschnittlichen Druckerhöhung von 40,8 mmHg zu messen. In der Gruppe der leeren Silikonröhrchen ist dagegen bei nur 8 von 20 Messungen ein Druckanstieg zu verzeichnen, so dass sich hier eine durchschnittliche Druckerhöhung von nur 14 mmHg ergibt. Damit liegt der Druck bei Silikon- rund 60% unter dem der Gruppe Silikon+, unterscheidet sich aber kaum von dem der Nervenexzisionsgruppe (11,5 mmHg). Die durchschnittlichen Maximalwerte, die nach Stimulationsbeginn erreicht werden, sind bei der Gruppe Silikon+ 59,8 mmHg. Dies ist ein Unterschied von annähernd 10 mmHg zur Positiv-Kontrollgruppe mit reiner Laparotomie. Bei Transplantaten und Nervenexzisionen lassen sich Maximaldrücke von durchschnittlich weniger als 30 mmHg und bei den leeren Silikonröhrchen von knapp 30 mmHg messen. Damit liegen diese alle über 50% niedriger als bei der Gruppe mit Schwannschen Zellen. Der Maximaldruck in der Gruppe Silikon+ wird mit nur 36,6 sec auch wesentlich schneller erreicht, als in allen anderen Gruppen. Es zeigt sich auch, dass in der Gruppe Silikon+ der Druckanstieg fast immer auf beiden Seiten zu verzeichnen ist, wohingegen er in der Gruppe ohne

Schwannsche Zellen primär einseitig der Fall ist. Die Ergebnisse, der hier durchgeführten Druckmessungen, zeigen vergleichbare Werte zu bereits anderen Studien und bestätigen den Vorteil der Druckmessung bei der Überprüfung der Regeneration erektiler Nerven. So haben MARTINEZ-PINEIRO et al. (1994) bei der Ratte einen intrakavernösen Basisdruck von 14,6 mmHg und einen Druckanstieg um durchschnittlich 50 mmHg am gesunden N. cavernosus ermittelt. Ähnliche Werte konnten ebenfalls REHMANN et al. (1998) bei der Ratte ermitteln. Der hier ermittelte Druckanstieg von 52,8 mmHg in der Laparotomie-Gruppe kann somit sehr gut als Vergleichswert für die anderen Gruppen herangezogen werden.

Bei der Auswertung der Verlaufsgruppen hat sich gezeigt, dass ein Beobachtungszeitraum von 3 Monaten für die Beurteilung der Regeneration als notwendig anzusehen ist, da vorher kaum Erektionen und Druckanstiege zu verzeichnen sind und somit die Nervenregeneration noch unzureichend war. Zwar sind 2 Tiere pro Zeitabstand statistisch nicht verwertbar, dennoch lassen sich bereits erste Tendenzen erkennen. So zeigt sich auch hier die positive Wirkung der Schwannschen Zellen auf die Regeneration. Bei der Verlaufsgruppe Silikon+/ 2 lassen sich zum einen mehr Erektionen provozieren, zum anderen zeigen sich höhere Werte im Druckanstieg als bei den anderen Verlaufsgruppen. Bei der Verlaufsgruppe mit Schwannschen Zellen sind nach 6 Wochen bereits drei Erektionen bei 4 Stimulationen auslösbar, im späteren Zeitraum jedoch nur ein bis zwei. Eine genaue Erklärung dafür ist aufgrund der Tierzahl nicht möglich. Nach 10 Wochen Beobachtungszeitraum sind bei Silikon+/ 2 deutlich höhere Werte beim Druckanstieg als in den vorangehenden Wochen und im Vergleich zu den weiteren Gruppen zu verzeichnen. Es zeigt sich auch, dass die Schwannschen Zellen ein frühzeitigeres Einsetzen der Regeneration und Funktionsherstellung in der Leitfähigkeit der Nerven bewirken. Die Schwannschen Zellen stellen einen essentiellen Faktor in der Regeneration der Nerven im peripheren Nervensystem dar. Neben der Entfernung von zerstörtem Nervenmaterial, sind sie vor allem in der Lage neurotrophe Faktoren zu sezernieren. Besonders NGF spielt neben BDNF und GDNF eine wichtige Rolle in der Nervenregeneration (FROSTICK et al. 1998). Anders als im Zentralen Nervensystem, sind Schwannsche Zellen in der Lage zu proliferieren, aus dem proximalen Nervenstumpf in den Nervenspalt zu wandern und die Regeneration einzuleiten. Bei der Implantation von Leitschienen mit Schwannschen Zellen zeigt sich eine schnellere und auch qualitativ bessere Regeneration. Zahlreiche Versuche am N. ischiadicus haben das bestätigen können (GULATI 1988, BRYAN et al. 1996, ANSSELIN et al. 1997). Die Versuche im zeitlichen Intervall zeigen aber auch, dass

DISKUSSION

ausreichend Zeit für die Regeneration der Nerven nötig ist. Daher ist zu überlegen, ob ein längerer Beobachtungszeitraum als drei Monate bis zu einer Auswertung der einzelnen Gruppen eine bessere Regeneration und höhere Erektionsraten bringen würde. Es bleibt ebenso zu prüfen, ob Schwannsche Zellen auch auf längere Sicht einen essentiellen Vorteil bringen oder nur in der Anfangsphase nach einer Nervenverletzung eine verbesserte und schnellere Regeneration eintritt. Die histologischen Untersuchungen haben bestätigt, dass es sich bei dem entnommenen Gewebe um gemischte Nerven handelt. Neben überwiegend postganglionären Nervenfasern, lassen sich auch einige präganglionäre Fasern mit Ganglienzellen im proximalen Nervenabschnitt der kavernen Nerven finden. Nach der Exzision lässt sich vom Ganglion pelvinum eine starke Regeneration beobachten. So ist es bei der Gruppe der exzidierten Nervenfasern nach drei Monaten post Op. vielfach zur Bildung zahlreicher neuer Nervenstränge gekommen. Aber auch bei den implantierten Röhrchen bilden sich auf der Prostata dünne Nervenkolateralen. Dies zeigt, dass vom Ganglion pelvinum aus ein eigenständiger Regenerationsprozess stattfinden kann. Die gebildeten Kollateralen weisen aber ein ungerichtetes Wachstum auf und sind nicht ausreichend, um eine vollständige Funktionsübernahme zu gewährleisten. Dies zeigt sich darin, dass bei der Gruppe mit bloßer Nervenexzision trotz zahlreicher neugebildeter Nerven keine Erektion erzeugt werden kann. Die Kollateralen sind in ihrem Aufbau dem exzidierten Nerv ähnlich, sind aber im Durchmesser wesentlich kleiner, weisen quantitativ weniger Nervenfasern auf und führen daher nur in wenigen Fällen zu einem Druckanstieg oder einer Erektion. Die histologischen Untersuchungen der Röhrchen haben gezeigt, dass die Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen einen deutlichen Vorteil in der Regeneration gegenüber leeren Silikonröhrchen bringen. So zeigt sich 3 Monate nach der Implantation ein qualitativ ausgereifteres Regenerat mit der Bildung von mehreren Nervenbündeln, die von einem Perineurium umgeben sind und nach außen durch eine gleichmäßige Bindegewebsschicht abgegrenzt sind. Im Vergleich zu den leeren Silikonröhrchen stellt sich ein im Durchmesser größeres Regenerat dar, welches wesentlich mehr Nervenfasernbündel und Nervenfasern enthält. In den leeren Silikonröhrchen besteht ein unstrukturiertes Bild. Dort überwiegen v.a. Bindegewebe und Blutgefäße, zum Teil auch diffuse Einblutungen. Eine genaue Abgrenzung in einzelne Nervenfaserbündel mit Perineurium ist nicht immer gegeben, nur einzelne Nervenfaszikel sind zu erkennen. Außerdem zeigen die Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen auch überwiegend myelinisierte Nervenfasern, was auf die implantierten homologen Schwannschen Zellen zurückzuführen ist.

Die Histologie der Verlaufsgruppen im Zweiwochenabstand und die Erektionsmessung haben verdeutlicht, dass eine Regenerationszeit von 3 Monaten für die Ausbildung eines komplexen Nerven erforderlich ist. In den untersuchten Präparaten lassen sich nach 6 Wochen zwar ebenso Nervenfasern zu finden, der gebildete Nerv ist aber unausgereift. Dennoch ist auch hier wieder bei der Gruppe mit Schwannschen Zellen frühzeitig eine deutliche Nervenstruktur und ein größerer und komplexerer Nerv zu erkennen. So lassen sich schon nach 8 bis 10 Wochen myelinisierte Nervenfasern und die Ausbildung eines Perineuriums bei Silikon +/- 2 erkennen. Außerdem weisen diese Regenerate wesentlich mehr Nervenfasern auf. Pathologische Veränderungen oder Degenerationsprozesse an den Nerven konnten in keiner Gruppe gefunden werden. Auch die post mortem entnommenen Ganglien zeigen keine Degenerationserscheinungen. Bei den exzidierten Nervenabschnitten, die Ganglienzellen enthalten, handelt es sich um präganglionäre sowie postganglionäre Fasern. Diese zeigen, dass es neben dem Ganglion pelvinum selbst, auch im ganglionnahen kavernösen Nervenabschnitt Ganglienzellen gibt (Lepor et al. 1985). Bei den regenerierten Nerven lassen sich myelinisierte und unmyelinisierte Nervenfasern, allerdings keine Ganglienzellen mehr finden. Eine Regeneration exzidierter Ganglienzellen findet nicht statt. Bei den untersuchten Silikonröhrchen bilden sich neben dem gewünschten Nervenstrang im Inneren des Röhrchens auch zahlreiche Nerven Neubildungen außen am Röhrchen aus. Die Ursache für die Bildung dieser Kollateralen ist bislang noch unklar. Die Bildung dieser Nervenverzweigungen ist auch nicht auf die Region der Nervenverletzung beschränkt (TOFT et al. 1988). Ein ähnliches Bild hat sich auch in den vorhandenen Versuchen gezeigt. Allerdings waren weniger Verzweigungen aus den proximalen Nervenstümpfen zu erkennen, sondern vielmehr lässt sich eine Vielzahl neuer und sehr dünner Nervenstränge, die direkt aus dem Ganglion pelvinum entspringen und von zahlreichen Blutgefäßen begleitet werden, entdecken. Der Verdacht auf ein Sprouting besteht, weil Nervenstränge versuchen über die Filopodien einen alternativen Weg zum Zielorgan zu finden (TOFT et al. 1988). Das Silikonröhrchen wird auch außen als Leitschiene genutzt, da sich an der Außenwand der Röhrchen kleine Nerven kollateralen auffinden lassen. Allerdings wirft das die Frage auf, ob der Druckanstieg im Schwellkörper und die Erektion wirklich auf die Nervenleitung durch die neugebildeten Nerven im Inneren der Röhrchen oder auf die äußeren Nervensträngen zurückzuführen ist. Es spricht jedoch einiges dafür, dass die gebildeten Nerven

DISKUSSION

in den Silikonröhrchen für die Erektionsleitung verantwortlich sind. So zeigt sich, dass bei der Nervenexzisions-Gruppe ebenfalls zahlreiche neue und ungerichtete Nervenstränge gebildet werden, es aber dennoch keine sichtbare Erektion zu verzeichnen gibt. Es findet kein gerades Wachstum in Richtung Schwellkörper statt, wie es für die Kollateralen auch an der Außenwand der Röhrchen möglich ist, dennoch besteht die Möglichkeit, dass auch ungerichtet wachsende Nervenfasern für einen Druckanstieg verantwortlich sind. Dennoch fällt der Druckanstieg bei den Nervenexzisionen deutlich geringer als in den beiden Gruppen mit Silikonleitschienen aus. Wahrscheinlich erreichen nur ein geringer Anteil der kollateralen Nervenfasern das Zielorgan und können somit in einigen Fällen einen geringen Druckanstieg bewirken. Eine mit den Silikonröhrchen vergleichbare Regeneration ist aber nicht gegeben. Der Vergleich mit den Silikongruppen unterstreicht die Bedeutung des Regenerats im Inneren der Röhrchen im Vergleich zu den äußeren Kollateralen für die Entstehung einer Erektion. Damit ergeben sich mit der Implantation von Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen neue Möglichkeiten der Therapie neurogener erektiler Dysfunktionen.

Nicht die Röhrchenlänge, sondern der Abstand zwischen den Nervenenden war bislang der limitierende Faktor der Nervenregeneration (HENRY et al. 1985). Ein zu großer Abstand zwischen den Nervenenden verhindert die Ausbildung der Büngnerschen Bänder und einer Matrix. Ohne diese ist jedoch eine erfolgreiche Regeneration nicht möglich. Dass ein Mangel an Schwannschen Zellen zu einer verzögerten bis gar keiner Regeneration führt, haben Versuche mit azellulären Transplantaten gezeigt. GULATI et al. (1995) konnten am N. ischiadicus nachweisen, dass die Regeneration bei Transplantaten, die nur aus einem azellulären Nervensegment und damit der Basalmembran bestehen, deutlich herabgesetzt ist. So lässt sich zwar die Migration Schwannscher Zellen aus dem proximalen und distalen Nervenstumpf beobachten, das Nervenwachstum ist nach 8 Wochen jedoch deutlich reduziert und unorganisiert. Die Regenerate sind verhältnismäßig dünn und wenig myelinisiert. Bei vergleichbaren Gruppen mit Schwannschen Zellen zeigt sich nach 8 Wochen ein komplexer, myelinisierter Nerv mit paralleler Anordnung der einzelnen Nervenfasern (GULATI et al. 1995). Die hier verwendeten homologen Schwannschen Zellen entstammen dem gleichen Inzuchtstamm (Fischer 344-Ratten) wie die Versuchstiere. Damit soll eine Immunreaktion vermindert werden. In den eigenen Untersuchungen konnten keine vermehrten Entzündungsreaktionen bedingt durch die Schwannschen Zellen festgestellt werden. Zwar finden sich in der Gruppe Silikon+ vermehrt

Verwachsungen um das Röhrchen herum, diese sind aber auf den wachstumsfördernden Einfluss der Schwannschen Zellen und ihrer Freisetzung von NGF zurückzuführen. Eine generelle Immunreaktion lässt sich nicht nachweisen. Eine erfolgreiche Regeneration ist aber auch abhängig von der Anzahl der implantierten Zellen. So konnten ANSSELIN et al. (1997) nachweisen, dass eine hohe Anzahl an Schwannschen Zellen eine größere Anzahl an myelinisierten Nervenregeneraten hervorbringt (ANSSELIN et al 1997). Aus diesem Grunde wurde in dieser Studie versucht, eine hohe Zellzahl von etwa 80.000 Zellen in die Röhrchen einzubringen. Auch vergleichbare Untersuchungen am N. radialis bei Affen haben gezeigt, dass Röhrchen mit Schwannschen Zellen eine deutlich verbesserte Regeneration im Vergleich zu mit Medium gefüllten Röhrchen (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) gebracht haben (LEVI et al. 1997). Somit zeigt sich die positive Wirkung der Schwannschen Zellen auf die Regeneration nicht nur bei Nagern, sondern lässt sich auch auf andere Säuger übertragen. Den Einfluss NGF auf die Nervenregeneration haben CHEN et al. (1989) am N. facialis beim Kaninchen gezeigt. Sie haben auf beiden Seiten den N. facialis entfernt und implantierten auf einer Seite ein mit Ringer-Lösung gefülltes Silikonröhrchen, auf der anderen Seite ein Silikonröhrchen unter Zugabe von NGF. Nach 5 Wochen zeigte sich, dass im Silikonröhrchen mit NGF ein deutlich stärkeres Nervenwachstum stattgefunden hat, als auf der Gegenseite. So stellte sich der positive Effekt von NGF vor allem in der Bildung eines dickeren Nervenstranges und einer höheren Axondichte beim regenerierten Nerven im Vergleich zur Gruppe, die nur Ringerlösung im Röhrchen enthalten, dar (CHEN et al. 1989). Es ist bekannt, dass speziell NGF die Regeneration kurzer adrenerger Nervenfasern im Urogenitaltrakt steigert. Außerdem stimuliert es das Wachstum sympathischer und sensorischer Axone und unterstützt die Regeneration axotomierter Nervenfasern. Diese Vorgehensweisen können als trophische und direkte Effekte zusammengefasst werden, die über die Bindung von NGF an spezielle Zellrezeptoren vermittelt werden (BURGERS et al.1991). So stellen BURGERS et al. (1991) im Vergleich zu reinen Nerven transplantaten eine verbesserte Wiederherstellung der Erektion fest, sobald NGF zu transplantierten Nervensträngen hinzugefügt wurde. Ein direkter Vergleich zwischen Silikonröhrchen mit Schwannschen Zellen, Silikonröhrchen mit Nerven transplantat und Wachstumsfaktoren sowie reinen Nerven transplantaten mit Wachstumsfaktoren ist bislang noch nicht durchgeführt worden. Somit bleibt zu Prüfen, ob die Zugabe von Wachstumsfaktoren zu einem Transplantat ausreicht eine Nervenregeneration zu stimulieren oder ob vitale, extern zugeführte Zellen für eine erfolgreiche

DISKUSSION

Regeneration über längere Strecken notwendig sind.

Durch eine Kombination von Silikonröhrchen, Schwannschen Zellen und zusätzlichen Wachstumsfaktoren bietet sich eine weitere Möglichkeit, gezielt einzelne Nervenstränge zur Regeneration zu stimulieren. Neben der Zugabe von Wachstumsfaktoren in ein implantiertes Röhrchen, besteht auch die Möglichkeit über genetisch veränderte Schwannsche Zellen, welche vermehrt Wachstumsfaktoren exprimieren, direkten Einfluss auf das Nervenwachstum auszuüben. Vergleichbare Versuche über die Regeneration erektiler Nerven mit GDNF-überexprimierenden Schwannschen Zellen bei der Ratte sind derzeit parallel zu dieser Studie in Vorbereitung. GDNF-überexprimierende Schwannsche Zellen stellen eine weitere Untersuchungsmöglichkeit an erektilen Nerven dar, um eine verbesserte Nervenregeneration zu bewirken. Außerdem besteht die Möglichkeit die gewonnenen Erkenntnisse auf periphere Nerven außerhalb des Urogenitaltraktes zu übertragen. Bislang stellt die Gewinnung und Kultivierung autologer humaner Schwannscher Zellen jedoch den limitierenden Faktor für die Übertragung der Ergebnisse in die Humanmedizin dar. Somit stellt ein Modell, bei dem auf vitale und extern zugeführte Zellen für die Nervenregeneration verzichtet werden kann, in Hinblick auf eine Anwendung in der Humanmedizin eine leichter zu realisierende Möglichkeit als das vorgestellte Modell dar. Dennoch soll es einen Versuch aufzeigen, ein neues Konzept für die Regeneration erektiler Nerven zu finden.

5. Zusammenfassung

Eine erektile Dysfunktion tritt in Zusammenhang mit Verletzungen oder Exzision der kavernen Nerven bei der radikalen Prostatektomie auf. Bislang galt die autologe Nerventransplantation als Mittel der Wahl. Kenntnisse über die Regenerationsfähigkeit der peripheren Nerven und die Bedeutung der Schwannschen Zellen, haben in den letzten Jahren zu zahlreichen experimentellen Studien auf diesem Gebiet geführt.

Ziel der vorliegenden Versuche an Ratten war es, eine verbesserte Regeneration der erektilen Nerven durch Silikonleitschienen, die mit Schwannschen Zellen gefüllt sind, zu untersuchen.

Bei den Ratten vom Stamm Fischer 344 ist beidseits eine 0,5 cm lange Exzision der kavernen Nerven durchgeführt worden. Eine Gruppe erhält ein Transplantat des N. genitofemoralis, eine andere Gruppe leere Silikonröhrchen und eine weitere Silikonröhrchen, die mit autologen Schwannschen Zellen gefüllt sind. Als positive Vergleichsgruppe dient eine reine Laparotomie-Gruppe ohne Nervenexzision. Als Negativ-Kontrollgruppe dient die Nervenexzisions-Gruppe. Nach 3 Monaten Beobachtungszeitraum findet eine Auswertung der Nervenregenerate durch Elektrostimulation mit Beurteilung der sichtbaren Erektion und Druckveränderung im Corpus cavernosum statt. Ein direkter Vergleich der Silikonprothesen mit Schwannschen Zellen zu Silikonröhrchen ohne Schwannsche Zellen und zu autologen Nerventransplantaten zeigt eine verbesserte Erektionsrate, ebenso wie einen deutlich höheren Druckanstieg in der Gruppe mit Schwannschen Zellen. So lassen sich nach 3 Monate post implantationem bei der Gruppe mit Schwannschen Zellen bei 91% der Stimulationen Erektionen sehen. Die leeren Röhrchen bzw. die Transplantations-Gruppe zeigen im gleichen Zeitraum nur 50% bzw. 30% Erektionen. Ebenso zeigt sich bei der Gruppe mit Schwannschen Zellen ein erhöhter Druckanstieg. Histologische Untersuchungen bestätigen die Bildung eines deutlich dickeren und in seinem Aufbau kompakteren Nerven bei der Verwendung von Silikonröhrchen in Kombination mit Schwannschen Zellen.

6. Summary

Microsurgical reconstruction of cavernosal nerves within silicone tubes seeded with Schwann cells in rats

Resection of the cavernosal nerves is often necessary during radical prostatectomy and causes erectile dysfunction. Autologous nerve transplantats seemed to be the treatment of choice in the past. Further detailed knowledge of the regeneration of peripheral nerves and the importance of Schwann cells provides new investigation in this topic over the last few years. Using rats as a model, we wanted to show that silicone tubes seeded with Schwann cells provide a better environment for regeneration of peripheral nerves.

Resection of 0.5 cm of the cavernosal nerve was performed on both sides of Fischer 344 rats. One group received a bilateral nerve-grafting of the genitofemoral nerve, another group had implantation of empty silicone tubes and the other group had implantations of silicone tubes seeded with autologous Schwann cells. The positive control group under went a sham operation with laparotomy only. A group with resection of the cavernosal nerves on both sides served as negative control.

3 months post operation, erectile function and pressure changes in the corporal bodies are evaluated by electrostimulation of the regenerated nerves.

Comparison of empty tubes, nerve grafts and those filled with homologous Schwann cells show a higher rate of erections and increased intracavernosal pressure elevation of the Schwann cell group. 3 months after the implantation of tubes with Schwann cells, erections rise up 91%. By interposition of empty silicone tubes the erection rate is only 50% and nerve grafting results in an erection rate of 30%.

Histological examination reveals a more organized and thicker nerve by using silicone tubes seeded with Schwann cells.

7. Literaturverzeichnis

ADAMS CWM, ABDULLA YH, TURNER DR, BAYLISS OB (1968)

Subcellular preparation of peripheral nerve myelin.
Nature, 220: 171-173

ANSSELIN AD, FINK T, DAVEY DF (1997)

Peripheral nerve regeneration through nerve guides seeded with adult Schwann cells.
Neuropath. Appl. Neurobiol., 23: 387-398

ASHUR H, VINLER Y, FINSTERBUSH A, ROUSSO M, WEINBERG H, DEVOR M (1987)

Extent of fiber regeneration after peripheral nerve repair: silicone splint vs. suture, gap repair vs graft.
Exp. Neurol., 97: 365-374

BALL RA, LIPTON SA, DREYER EB, RICHIE JP, VICKERS MA (1992 a)

Entubulization repair of severed cavernous nerves in the rat resulting in return of erectile function.
J. Urol., 148: 211-215

BALL RA, RICHIE JP, VICKERS MA (1992 b)

Microsurgical nerve graft repair of the ablated cavernosal nerve in the rat.
J. Surg. Res., 53: 280-286

BAUMANN F (1991)

Nervrekonstruktion mit Glycerolkonservierten Implantaten (nerve-grafts) an Ratten.
Med. Diss. FU Berlin

BENNINGHOFF A (1993)

Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen
Drenckhahn D. und Zenker W. (Hrsg.) 15. Aufl.
Urban und Schwarzenberg München, S. 639-681

BERGER A, LASSNER F (1994)

Peripheral nerve allografts: survey of present state in an experimental model of the rat.
Microsurgery, 15: 773-777

LITERATURVERZEICHNIS

- BERNABÉ J, RAMPIN O, SACHS BD, GIULIANO F (1999)**
Intracavernous pressure during erection in rats: an integrative approach based on telemetric recording.
Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 276: R441-R449
- BRANDT J, DAHLIN LB, KANJE M, LUNDBORG G (1999)**
Spatiotemporal progress of nerve regeneration in a tendon autograft used for bridging a peripheral nerve defect.
Exp. Neurol., 160: 386-393
- BRECKNELL JE, FAWCETT JW (1996)**
Axonal regeneration.
Biol. Rev., 71: 227-255
- BRYAN DJ, WANG K-K, CHAKALIS-HALEY DP (1996)**
Effect of Schwann cells in the enhancement of peripheral-nerve regeneration.
J. Reconstr. Microsurg., 12 : 439-446
- BURGERS JK, NELSON RJ, QUINLAN DM, WALSH PC (1991)**
Nerve growth factor, nerve grafts and amniotic membrane grafts restore erectile function in rats.
J Urol., 146: 463-468
- BUTÍ M, VERDÚ E, LABRADOR RO, VILCHES JJ, FORÉS J, NAVARRO X (1996)**
Influence of physical parameters of nerve chambers on peripheral nerve regeneration and reinnervation.
Exp. Neurol., 137: 26-33
- CATALONA WJ, BIGG SW (1990)**
Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients.
J. Urol., 143: 538-544
- CHAIKIN DC, BRODERICK GA, MALLOY TR, MALKOWICZ SB, WHITTINGTON R, WEIN AJ (1996)**
Erectile dysfunction following minimally invasive treatments for prostate cancer.
Urology, 48: 100-104
- CHANG SS, PETERSON M; SMITH JA (2001)**
Intraoperative nerve stimulation predicts postoperative potency.
Urology, 58: 594-597
- CHAUDRY V, GLASS JD, GRIFFIN JW (1993)**
Wallerian degeneration in peripheral nerve disease.
Neurol. Clin., 10: 613-627

- CHEN KK, CHAN JYH, CHANG LS, CHEN M-T, CHAN SHH (1992)**
Intracavernous pressure as an experimental index in a rat model for the evaluation of penile erection.
J. Urol., 147: 1124-1128
- CHEN YS, WANG-BENNETT LT, COKER NJ (1989)**
Fascial nerve regeneration in the silicone chamber: the influence of nerve growth factor.
Exp. Neurol., 103: 52-60
- CONLEY JJ (1955)**
Fascial nerve grafting in treatment of parotid gland tumors.
Arch. Surg., 70: 359-366
- DAHLIN LB, LUNDBORG G (2001)**
Use of tubes in peripheral nerve repair.
Neurosurg. Clin. N. Am., 12: 341-352
- DAIL WG, EVAN AP, EASON HR (1975)**
The major ganglion in the pelvic plexus of the male rat- a histochemical and ultrastructural study.
Cell Tiss. Res., 159: 49-62
- DANIELSEN N, DAHLIN LB, LEE YF, LUNDBORG G (1983)**
Axonal growth in mesothelial chambers.
Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 17: 119-125
- DANIELSSON P, DAHLIN L, POLVSEN B (1996)**
Tubulization increases axonal outgrowth of rat sciatic nerve after crush injury.
Exp. Neurol., 139: 238-243
- DANIELSSON PA, ADOLFSSON L, DAHLIN LB (2001)**
Different effect on axonal outgrowth of application of nonabsorbable or absorbable tubes around a nerve repair.
Scand. J. Plast. Reconst. Hand Surg., 35: 347-353
- DÍAZ-FLOREZ L, GUTIÉRREZ R, VARELA H, EVORA P, VAILADARES F, RODRÍGUEZ M, RANCEL N, ALVAREZ-ARGÜELLES H (1995)**
Contribution of the proximal and distal nerve stumps to peripheral nerve regeneration in silicone chambers.
Histol. Histopathol., 10: 937-946
- DUCKER TB, HAYES GJ (1968)**
Experimental improvements in the use of siliastic cuff for peripheral nerve repair.
J. Neurosurg., 28: 582-587

LITERATURVERZEICHNIS

ERHARDT W, HENKE J, LENDL C (2002)

Narkosenotfälle
Enke, Stuttgart S. 207

FANSA H, KEILHOFF G, HORN T, ALTMANN S, WOLF G, SCHNEIDER W (1999)

Stimulation des Wachstums Schwannscher Zellen und der axonalen Regeneration peripherer Nerven durch das Immunsuppressivum FK 506.
Handchir. Mikrochir. Plast. Chir., 31: 323-329

FEASBY TE, PULLEN AH, SEARS TA (1981)

A quantitative ultrastructural study of dorsal root regeneration.
J. Neurol. Sci., 49: 363-386

FIELDS RD, LE BEAU JM, LONGO FM, ELLISMAN MH (1989)

Nerve regeneration through artificial tubular implants.
Prog. Neurobiol., 33: 87-134

FROSTICK SP, YIN Q, KEMP GJ (1998)

Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regeneration.
Microsurgery, 18: 397-405

FOIDART-DESSALLE M, DUDUISSON A, LEJEUNE A, SEVERNYS A,

MANASSIS Y, CRIELAARD JM, BASSSLEER R, LEJEUNE G (1997)
Sciatic nerve regeneration through venous or nervous grafts in the rat.
Exp. Neurol., 148: 236-246

GEARY ES, DENDINGER TE, FREIHA FS, TAMEY TA (1995)

Nerve sparing radical prostatectomy: a different view.
J. Urol., 154: 145-149

GIBSON KL, REMSON L, SMITH A, SATTERLEE N, STRAIN GM, DANILOFF JK (1991)

Comparison of nerve regeneration through different types of neural prostheses.
Microsurgery, 12: 80-85

GIULIANO F, RAMPIN O, BERNABÉ J, ROUSSEAU J-P (1995)

Neural control of penile erection in the rat.
J. Auton. Nerv. Syst., 55: 36-44

GULATI AK (1988)

Evaluation of acellular and cellular nerve grafts in repair of rat peripheral nerve.
J. Neurosurg., 68: 117-123

GULATI AK, RAI DR, ALI AM (1995)

The influence of cultered Schwann cells on regeneration through acellular basal lamina grafts.

Brain Res., 705: 118-124

GRAZIOTTIN TM, RESPLANDE J, NUNES L, ROGERS R, GHOLAMI S, LUE T (2002)

Long-term survival of autotransplanted major pelvic ganglion in the corpus cavernosum of adult rat.

J. Urol., 168: 362-366

HAUTMANN RE, HULAND H (2001)

Prostatakarzinom, In

Urologie, 2. Aufl.

Spinger Verlag Heidelberg, S. 237-253

HEATH CA, RUTKOWSKI GE (1998)

The development of bioartificial nerve grafts for peripheral-nerve regeneration.

Tibtech., 16: 163-168

HENRY EW, CHIU T-H., NYILAS E, BRUSHART TM, DIKES P; SIDMAN RL (1985)

Nerve regeneration through biodegradable polyester tubes.

Exp. Neurol., 90: 652-676

HESS H, SINOWATZ F (1992)

Nervengewebe, In

Histologie-Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie.

Deutscher Ärzte-Verlag Köln, S. 142-162

HÖFER W (1971)

Zur makroskopischen und mikroskopischen Anatomie des Genitaltraktes der männlichen Albinoratte (*Mus rattus norvegicus albinos*).

Vet. Med. Diss. München

IDE C (1996)

Peripheral neve regeneration.

Neurosci Rev., 25: 101-121

JANECKA IP (1987)

Peripheral nerve regeneration: an experimental study

Laryngoscope, 97: 942-950

JENQ C-B, COGGESHALL RE (1986)

The effects of an autologous transplant on patterns of regeneration in rat sciatic nerve.

Brain Res., 364: 45-56

LITERATURVERZEICHNIS

JESSEN KR, MIRSKY R (1999)

Schwann cells and their precursors emerge as a major regulators of nerve development.
Trends Neurosci., 22: 402-410

KATSUBE K, DOI K, FUKUMOTO T, FUJIKURA Y, SHIGETOMI M, KAWAI S (1996)

Nerve regeneration and origin of Schwann cells in peripheral nerve allografts in immunologically pretreated rats.
Transplantation, 62: 1643-1649

KIM DH, CONNOLLY SE, KLINE DG, VOORHIES RM, SMITH A, POWELL M, YOES T, DANILOFF JK (1994)

Labeled Schwann cell transplants versus sural nerve grafts in nerve repair.
J. Neurosurg., 80: 254-260

KIM ED, NATH R, SLAWIN KM, KADMON D, MILES BJ, SCARDINO PT (2001)

Bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up.
Urology, 58: 983-987

KLOTZ L, HERSCHORN S (1998)

Early experience with intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy.
Urology, 52: 537-542

KLOTZ L (1999)

Advances in nerve sparing for radical prostatectomy.
Urology, 54: 956-959

KOSAKA M (1990)

Enhancement of rat peripheral nerve regeneration through artery-including silicone tubing.
Exp. Neurol., 107: 69-77

LANGWORTHY OR (1965)

Innervation of the pelvic organs of the rat.
Invest. Urol., 2: 491-511

LASSNER F, SCHALLER E, STEINHOFF G, WONIGEIT K, WALTER GF, BERGER A (1989)

Cellular mechanisms of rejection and regeneration in peripheral nerve allografts.
Transplantation., 48: 386-392

LASSNER F, BECKER M, FANSA H, SCHALLER E, BERGER A (1993)

Preservation of peripheral nerve grafts with Schwann cell culture medium.
Microsurgery, 14: 457-461

- LE BEAU JM, LA CORBIERE M, POWELL HC, ELLISMAN MH, SCHUBERT D (1988 a)**
Extracellular fluid conditioned during peripheral nerve regeneration stimulates Schwann cell adhesion, migration and proliferation.
Brain Res., 459: 93-104
- LE BEAU JM, ELLISMAN MH, POWELL HC (1988 b)**
Ultrastructural and morphometric analysis of long-term peripheral nerve regeneration through silicone tubes.
J. Neurocytol., 17: 161-172
- LEESON TS, LEESON CR (1965)**
The fine structure of the cavernous tissue in the adult rat penis.
Invest. Urol., 3: 144-154
- LEHMAN RA, HAYES GJ (1967)**
Degeneration and regeneration in peripheral nerve.
Brain, 90: 285-295
- LEPOR H, GREGERMAN M, CROSBY R, MOSTOFI FK, WALSH PC (1985)**
Precise localisation of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis.
J. Urol., 133: 207-212
- LEVI ADO, SONNTAG VKH., DICKMAN C, MATHER J, LI R-H, CORDOBA SC, BICHARD B, BERENS M (1997)**
The role of cultured Schwann cell grafts in the repair of gaps within the peripheral nervous system of primates.
Exp. Neurol., 143: 25-36
- LEVI-MONTALCINI R, ANGELETTI PU (1968)**
Nerve growth factor.
Physiol. Rev., 48: 534-569
- LOCKERBIE RO (1987)**
The neuronal growth cone: a review of its locomotory navigational and target recognition capabilities.
Neuroscience, 20: 719-729
- LUBÍNSKA L (1977)**
Early course of wallerian degeneration in the myelinated fibres of the rat phrenic nerv.
Brain Res., 130: 47-68
- LUE TF, TAKAMURA T, SCHMIDT RA, TANAGHO EA (1983)**
Potential preservation of potency after radical prostatectomy.
Urology, 22: 165-167

LITERATURVERZEICHNIS

- LUE TF, ZEINEH SJ, SCHMIDT RA, TANAGHO EA (1984)**
Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence.
J. Urol., 131: 273-280
- LUE TF, SCHMIDT RA, TANAGHO EA (1985)**
Electrostimulation and penile erection.
Urol. Int., 40: 60-64
- LUE TF, GLEASON CA, BROCK GB, CARROLL PR; TANAGHO EA (1995)**
Intraoperative electrostimulation of the cavernous nerve: technique, results and limitations.
J. Urol., 154: 1426-1428
- LUNDBORG G, DAHLIN LB, DANIELSEN N, GELBERMAN RH, LONGO FM, POWELL HC, VARON S (1982 a)**
Nerve regeneration in silicone chambers: influence of gap length and of distal stump components.
Exp. Neurol., 76: 361-375
- LUNDBORG G, GELBERMAN RH, LONGO FM, POWELL HC, VARON S (1982 b)**
In vivo regeneration of cut nerves encased in silicone tubes.
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 41: 412-422
- LUNDBORG G (1987)**
Nerve regeneration and repair: a review.
Acta. Orthop. Scand., 58: 145-169
- LUTHER D (1988)**
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Regeneration peripherer Nerven nach operativer Durchtrennung und ihre Beeinflussung durch ACTH.
Vet. Med. Diss. Hannover
- MARTINEZ-PINEIRO L, BROCK G, TRIGO-ROCHA F, HSU GL, LUE TF, TANAGHO EA (1994)**
Rat model for the study of penile erection: pharmacologic and electrical-stimulation parameters.
Eur. Urol., 25: 62-70
- MILLARUELO A, NIETO-SAMPEDRO M, COTMAN CW (1988)**
Cooperation between nerve growth factor and laminin or fibronectin in promoting sensory neuron survival and neurite outgrowth.
Develop. Brain Res., 38: 219-228
- MOLANDER H, OLSSON Y, ENGVIST O, BOWALD S, ERIKSSON I (1982)**
Regeneration of peripheral nerve through a polygalactin tube.
Muscle Nerve, 5: 54-57

- MOSAHEBI A, FULLER P, WIBERG M, TERENGHI G (2002)**
Effect of allogenic Schwann cell transplantation on peripheral nerve regeneration.
Exp. Neurol., 173: 213-223
- MULLHALL JP, SLOVICK R, HOTALING J, AVIV N, VALENZUELA R, WATERS WB, FLANIGAN RC (2002)**
Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function.
J. Urol., 167: 1371-1375
- NATHANIEL EJH, PEASE DC (1963)**
Regenerative changes in rat dorsal root following Wallerian degeneration.
Ultrastuct. Res., 9: 533-549
- PRYOR JP (1999)**
Male sexual function, In
The scientific basis of urology.
Mundy A.R., Fritzpatrick J.M., Neal D.E., George N.J.R. (Hrsg)
Isis Medical Media Oxford, S. 243-249
- PURINGTON PT, FLETCHER TF, BRADLEY WE (1973)**
Gross and light microscopic feature of the pelvic plexus in the rat.
Anat. Rec., 175: 697-706
- PUTZ R, PABST R (1993)**
Sabotta-Atlas der Anatomie des Menschen, 20. Aufl. Bd.2
Urban und Schwarzenberg München, S.212 ff
- QUINLAN DM, NELSON RJ, PARIN AW, MOSTWIN JL, WALSH PC (1989)**
The rat as a model for the study of penile erection.
J. Urol., 141: 656-661
- QUINLAN DM, EPSTEIN JI, CARTER BS, WALSH PC (1991 a)**
Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles.
J. Urol., 145: 998-1002
- QUINLAN DM, NELSON RJ, WALSH PC (1991 b)**
Cavernous nerve grafts restore erectile function in denervated rats.
J. Urol., 145: 380-383
- REHMANN J, CHRIST G, MELMAN A, FLEISCHMANN J (1998)**
Intracavernous pressure responses to physical and electrical stimulation of the cavernous nerve in rats.
Urology., 51: 640-644

LITERATURVERZEICHNIS

REITH EJ, ROSS MH (1974)

Nervensystem In:
Atlas der Histologie und mikroskopischen Anatomie
Rohen J.W. und Lütgen-Drecoll E. (Hrsg.)
Schattauer Verlag Stuttgart, S. 57-63

RODRIGUEZ FJ, VERDÚ E, CEBALLOS D, NAVARRO X (2000)

Nerve guides seeded with autologous Schwann cells improve nerve regeneration.
Exp. Neurol., 161: 571-584

SAENZ DE TEJADA I, GOLDSTEIN I, KRANE RJ (1988)

Local control of penile erection.
Impotence, 15: 9-15

SALZER JL, BUNGE RP (1980)

Studies of Schwann cell proliferation: I. An analysis in tissue culture of proliferation during development, Wallerian degeneration and direct injury.
J. Cell Biology, 84: 739-752

SCARDINO PT, KIM ED (2001)

Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy
Urology, 57: 1016-1019

SCHRÖDER JM, MAY R, WEIS J (1993)

Perineurial cells are the first to traverse gaps of peripheral nerves in silicone tubes.
Clin. Neurol. Neurosurg., 95: S 78-83

SCOTT W (1997)

Origins of radical perineal and nerve-sparing retropubic prostatectomy.
Prostate, 32: 149-151

SECKEL BR (1990)

Enhancement of peripheral nerve regeneration.
Muscle Nerve, 13: 785-800

SIEGEL T, MOUL JW, SPEVAK M, ALVORD WG, COSTABILE RA (2001)

The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer.
J. Urol., 165: 430-435

SJÖBERG J, KANJE M (1990)

The initial period of peripheral nerve regeneration and the importance of the local environment for the conditioning lesion effect.
Brain Res., 529: 79-84

- SLAWIN KM, CANTO E I, SHARIAT SF, GORE JL, KIM E, KATTAN MW, WHEELER TM, NATH RK (2002)**
Sural nerve interposition grafting during radical prostatectomy.
Rev. Urol., 4: 17-23
- SPECTOR JG, LEE P, DERBY A, ROUFA DG (1995)**
Comparison of rabbit facial nerve regeneration in nerve growth factor-containing silicone tubes to that in autologous neural grafts.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 104: 875-885
- STEERS WD, MALLORY B, DE GROAT WC (1988)**
Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat.
Am. J. Physiol., 254: R 989-R1000
- STOLL G, MÜLLER HW (1999)**
Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights.
Brain Pathol., 3: 313-325
- SUMMERS BA, CUMMINGS JF, DA LAHUNTA A (1995)**
Diseases of the peripheral nervous system, In:
Veterinary Neurology
Mosby St.Louis, S. 415-420
- THOMAS PK, OCHOA J (1984)**
Microscopic anatomy of the peripheral nerve fibers, In:
Peripheral neuropathy, 2. Aufl., Band 1
Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R. (Hrsg.)
W.B. Saunders Company Philadelphia, S. 39-96
- TOFT PB, FUGLEHOLM K, SCHMALBRUCH H (1988)**
Axonal branching following crush lesion of peripheral nerves of rat.
Muscle Nerve, 11: 880-889
- TORIGOE K, TANAKA H-F, TAKAHASI A, AWAYA A, HASHIMOTO K (1996)**
Basic behavior of migratory Schwann cells in peripheral nerve regeneration.
Exp. Neurol., 137: 301-308
- TORIGOE K, HASHIMOTO K, LUNDBORG G. (1999)**
A role of migratory Schwann cells in a conditioning effect of peripheral nerve regeneration.
Exp. Neurol., 160: 99-108

LITERATURVERZEICHNIS

TRAUTWEIN C (1990)

Spezifische Krankheitsbedingungen In:
Kitt T (Begr.), Schulz L.-C. (Hrsg): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie für
Tierärzte und Studierende der Tiermedizin.
Enke Verlag Stuttgart, 10. Aufl., S. 43-95

VARDI Y, YODIM MBH, LEVIN RD, FINBERG JPM (1989)

A model for the study of penile erection in the rat.
Int. J. Impot. Res., 1: 11-17

VILLERS A, McNEAL JE, REDWINE EA, FREIHA FS, STAMEY TA (1989)

The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic
adenocarcinoma
J. Urol., 142: 763-768

VROEMEN M, WEIDNER N (2003)

Purification of Schwann cells by selection of p75 low affinity nerve growth factor
receptor expressing cells from adult peripheral nerve.
J. Neurosci. Meth., 124: 135-143

WALSH PC, DONKER PJ (1982)

Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention.
J. Urol., 128: 492-497

WALSH PC (1998)

Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique.
J Urol., 160: 2418-2424

WALSH PC (2001)

Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in
men undergoing anatomic radical prostatectomy.
Urology, 7: 1020-1024

WEIDNER N, BLESCH A, GRILL RJ, TUSZYNSKI MH (1999)

Nerve growth factor-hypersecreting Schwann cell grafts augment and guide spinal
cord axonal growth and remyelinate central nervous system axons in a
phenotypically appropriate manner that correlates with expression of L1.
J. Comp. Neurol., 413: 495-506

WHEATER P.R. (1987)

Nervengewebe In:
Funktionelle Histologie Lehrbuch und Atlas, 2. Aufl.
Urban und Schwarzenberg München, S. 95-109

ZHANG W, OCHI M, TAKATA H, IKUTA Y (1997)

Influence of distal nerve segment volume on nerve regeneration in silicone tubes.
Exp. Neurol., 146: 600-603

ZHANG X, HU L, YIN J, MO Z, CHEN J (2001)

The rat model of erectile dysfunction caused by cavernous nerve ablation.
Chin Med J., 114: 391-393

8.Anhang

Tab.14: Ergebnisse der Hauptgruppe Lap 3 Monate post Op.

Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	Basisdruck	δp	δt	p (max)	$\delta t (pmax)$	MAP
615	Ganglion li.	ja	17 mmHg	74 mmHg	7.5 s	91 mmHg	67 s	103 mmHg
	Ganglion re.	ja	17 mmHg	70 mmHg	15.5 s	87 mmHg	110 s	126 mmHg
616	Ganglion li.	ja	16 mmHg	59 mmHg	1.6 s	75 mmHg	135 s	138 mmHg
	Ganglion re.	ja	19 mmHg	40 mmHg	2.2 s	59 mmHg	180 s	79 mmHg
617	Ganglion li.	ja	10 mmHg	45 mmHg	1.8 s	55 mmHg	67 s	83 mmHg
	Ganglion re.	ja	5 mmHg	13 mmHg	5.4 s	18 mmHg	75 s	84 mmHg
619	Ganglion li.	ja	14 mmHg	69 mmHg	1.0 s	83 mmHg	27 s	120 mmHg
	Ganglion re.	ja	10 mmHg	76 mmHg	5.4 s	86 mmHg	24 s	125 mmHg
620	Ganglion li.	ja	15 mmHg	85 mmHg	1.0 s	100 mmHg	57 s	Kath. def
	Ganglion re.	ja	15 mmHg	30 mmHg	2.5 s	45 mmHg	32 s	Kath. def
621	Ganglion li.	ja	22 mmHg	71 mmHg	2.0 s	93 mmHg	20 s	176 mmHg
	Ganglion re.	ja	26 mmHg	37 mmHg	5.4 s	63 mmHg	54 s	149 mmHg
622	Ganglion li.	ja	19 mmHg	50 mmHg	1.4 s	69 mmHg	25 s	132 mmHg
	Ganglion re.	ja	10 mmHg	105 mmHg	1.0 s	115 mmHg	44 s	166 mmHg
623	Ganglion li.	ja	28 mmHg	54 mmHg	8.6 s	82 mmHg	56 s	108 mmHg
	Ganglion re.	ja	17 mmHg	0 mmHg	-	17 mmHg	-	85 mmHg
624	Ganglion li.	ja	7 mmHg	16 mmHg	1.2 s	23 mmHg	50 s	109 mmHg
	Ganglion re.	ja	verst.	verst.	verst.	verst.	verst.	verst.
830	Ganglion li.	ja	12 mmHg	37 mmHg	1.0 s	49 mmHg	45 s	158 mmHg
	Ganglion re.	ja	14 mmHg	41 mmHg	3.0 s	87 mmHg	59 s	154 mmHg

Tab. 15: Ergebnisse der Hauptgruppe Nervex 3 Monate post Op.

Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	Basisdruck	δp	δt	p(max)	$\delta t (pmax)$	MAP
466	Ganglion li.	nein	1 mmHg	17 mmHg	8.2 s	18 mmHg	72 s	138 mmHg
	Ganglion re.	nein	11 mmHg	32 mmHg	4.2 s	43 mmHg	34 s	105 mmHg
469	Ganglion li.	nein	21 mmHg	18 mmHg	19.0 s	39 mmHg	55 s	106 mmHg
	Ganglion re.	nein	13 mmHg	19 mmHg	10.8 s	32 mmHg	40 s	79 mmHg
470	Ganglion li.	nein	17 mmHg	0 mmHg	-	17 mmHg	-	102 mmHg
	Ganglion re.	nein	16 mmHg	16 mmHg	0.8 s	32 mmHg	15 s	100 mmHg
472	Ganglion li.	nein	24 mmHg	0 mmHg	-	24 mmHg	-	80 mmHg
	Ganglion re.	nein	22 mmHg	0 mmHg	-	22 mmHg	-	80 mmHg
473	Ganglion li.	nein	17 mmHg	0 mmHg	-	17 mmHg	-	100 mmHg
	Ganglion re.	nein	11 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	100 mmHg
475	Ganglion li.	nein	21 mmHg	0 mmHg	-	21 mmHg	-	170 mmHg
	Ganglion re.	nein	20 mmHg	89 mmHg	4.0 s	109 mmHg	94 s	156 mmHg
476	Ganglion li.	nein	13 mmHg	50 mmHg	4.0 s	63 mmHg	34 s	n. m.
	Ganglion re.	nein	verst.	verst.	verst.	verst.	verst.	verst.
477	Ganglion li.	nein	35 mmHg	0 mmHg	-	35 mmHg	-	113 mmHg
	Ganglion re.	nein	38 mmHg	0 mmHg	-	38 mmHg	-	125 mmHg
478	Ganglion li.	nein	15 mmHg	0 mmHg	-	15 mmHg	-	103 mmHg
	Ganglion re.	nein	16 mmHg	0 mmHg	-	16 mmHg	-	105 mmHg
481	Ganglion li.	nein	11 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	128 mmHg
	Ganglion re.	nein	13 mmHg	17 mmHg	3.0 s	30 mmHg	18 s	90 mmHg
483	Ganglion li.	nein	13 mmHg	0 mmHg	-	13 mmHg	-	118 mmHg
	Ganglion re.	nein	15 mmHg	7 mmHg	1.0 s	22 mmHg	20 s	111 mmHg
827	Ganglion li.	nein	28 mmHg	0 mmHg	-	28 mmHg	-	109 mmHg
	Ganglion re.	nein	30 mmHg	0 mmHg	-	30 mmHg	-	125 mmHg

Tab.16: Ergebnisse der Hauptgruppe Silikon- 3 Monate post Op.

Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	Basisdruck	\bar{q} p	\bar{d} t	p (max)	\bar{d} t (pmax)	IAP
824	Ganglion li.	nein	6 mmHg	0 mmHg	-	6 mmHg	-	8 mmHg
	Ganglion re.	nein	8 mmHg	0 mmHg	-	8 mmHg	-	04 mmHg
826	Ganglion li.	ja	22 mmHg	0 mmHg	-	22 mmHg	-	52 mmHg
	Ganglion re.	nein	21 mmHg	0 mmHg	-	21 mmHg	-	45 mmHg
829	Ganglion li.	ja	31 mmHg	0 mmHg	-	31 mmHg	-	17 mmHg
	Ganglion re.	ja	32 mmHg	19 mmHg	4.5 s	51 mmHg	70 s	18 mmHg
831	Ganglion li.	ja	23 mmHg	49 mmHg	4.0 s	72 mmHg	50 s	52 mmHg
	Ganglion re.	ja	20 mmHg	82 mmHg	2.5 s	102 mmHg	45 s	09 mmHg
834	Ganglion li.	nein	11 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	3 mmHg
	Ganglion re.	nein	11 mmHg	19 mmHg	27 s	30 mmHg	110 s	09 mmHg
924	Ganglion li.	nein	10 mmHg	0 mmHg	-	10 mmHg	-	14 mmHg
	Ganglion re.	nein	10 mmHg	0 mmHg	-	10 mmHg	-	02 mmHg
835	Ganglion li.	nein	11 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	8 mmHg
	Ganglion re.	nein	14 mmHg	0 mmHg	-	14 mmHg	-	05 mmHg
925	Ganglion li.	ja	9 mmHg	44 mmHg	2.0 s	53 mmHg	50 s	32 mmHg
	Ganglion re.	ja	22 mmHg	30 mmHg	6.5 s	52 mmHg	17 s	22 mmHg
926	Ganglion li.	ja	11 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	29 mmHg
	Ganglion re.	ja	14 mmHg	21 mmHg	5.5 s	35 mmHg	19 s	46 mmHg
927	Ganglion li.	nein	16 mmHg	15 mmHg	3.0 s	31 mmHg	12 s	17 mmHg
	Ganglion re.	nein	16 mmHg	0 mmHg	-	16 mmHg	-	15 mmHg
928	Ganglion li.	ja	verst.	verst.	verst.	verst.	verst.	erst.
	Ganglion re.	ja	verst.	verst.	verst.	verst.	verst.	erst.

Tab. 17: Ergebnisse der Hauptgruppe Transpl 3 Monate post Op.

Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	Basisdruck	δp	δt	p (max)	$\delta t (p_{max})$	MAP
832	Ganglion li.	nein	14 mmHg	14 mmHg	27.5 s	28 mmHg	48 s	145 mmHg
	Ganglion re.	nein	15 mmHg	0 mmHg	-	15 mmHg	-	116 mmHg
833	Ganglion li.	ja	18 mmHg	64 mmHg	4.0 s	82 mmHg	81 s	151 mmHg
	Ganglion re.	ja	14 mmHg	15 mmHg	14.0 s	29 mmHg	94 s	92 mmHg
930	Ganglion li.	ja	12 mmHg	0 mmHg	-	12 mmHg	-	134 mmHg
	Ganglion re.	ja	19 mmHg	13 mmHg	7.5 s	32 mmHg	23 s	158 mmHg
1213	Ganglion li.	nein	29 mmHg	0 mmHg	-	29 mmHg	-	124 mmHg
	Ganglion re.	nein	20 mmHg	0 mmHg	-	20 mmHg	-	140 mmHg
1215	Ganglion li.	nein	42 mmHg	0 mmHg	-	42 mmHg	-	147 mmHg
	Ganglion re.	nein	46 mmHg	0 mmHg	-	46 mmHg	-	187 mmHg
1216	Ganglion li.	nein	21 mmHg	7 mmHg	5.5 s	28 mmHg	25 s	133 mmHg
	Ganglion re.	nein	1- mmHg	16 mmHg	3.0 s	15 mmHg	44 s	123 mmHg
1217	Ganglion li.	nein	16 mmHg	0 mmHg	-	16 mmHg	-	137 mmHg
	Ganglion re.	nein	11 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	122 mmHg
1218	Ganglion li.	ja	12 mmHg	18 mmHg	2.0 s	30 mmHg	52 s	140 mmHg
	Ganglion re.	ja	14 mmHg	0 mmHg	-	14 mmHg	-	141 mmHg
1219	Ganglion li.	nein	14 mmHg	0 mmHg	-	14 mmHg	-	121 mmHg
	Ganglion re.	nein	9 mmHg	0 mmHg	-	9 mmHg	-	111 mmHg
1220	Ganglion li.	nein	14 mmHg	0 mmHg	-	14 mmHg	-	144 mmHg
	Ganglion re.	nein	18 mmHg	49 mmHg	6.0 s	67 mmHg	69 s	153 mmHg

Tab. 18: Ergebnisse der Hauptgruppe Silikon+ 3 Monate post Op.

Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	Basisdruck	δp	δt	p (max)	$\delta t (p_{max})$	MAP
932	Ganglion li.	ja	26 mmHg	65 mmHg	2.5 s	91 mmHg	8 s	159 mmHg
	Ganglion re.	ja	25 mmHg	34 mmHg	8.5 s	59 mmHg	54 s	166 mmHg
933	Ganglion li.	ja	8 mmHg	0 mmHg	-	8 mmHg	-	105 mmHg
	Ganglion re.	nein	verst.	verst.	-	verst.	verst.	verst.
1221	Ganglion li.	ja	14 mmHg	123 mmHg	3.0 s	137 mmHg	44 s	146 mmHg
	Ganglion re.	ja	33 mmHg	127 mmHg	0.5 s	160 mmHg	54 s	169 mmHg
1222	Ganglion li.	ja	33 mmHg	19 mmHg	30.0s	52 mmHg	54 s	123 mmHg
	Ganglion re.	ja	24 mmHg	0 mmHg	-	24 mmHg	-	139 mmHg
1357	Ganglion li.	ja	26 mmHg	22 mmHg	6.0 s	48 mmHg	22 s	142 mmHg
	Ganglion re.	ja	14 mmHg	69 mmHg	1.5 s	83 mmHg	36 s	136 mmHg
1358	Ganglion li.	ja	19 mmHg	55 mmHg	4.0 s	74 mmHg	25 s	99 mmHg
	Ganglion re.	ja	21 mmHg	31 mmHg	8.0 s	52 mmHg	33 s	86 mmHg
1359	Ganglion li.	ja	7 mmHg	31 mmHg	3.5 s	38 mmHg	23 s	100 mmHg
	Ganglion re.	ja	9 mmHg	78 mmHg	4.5 s	87 mmHg	30 s	134 mmHg
1360	Ganglion li.	ja	15 mmHg	26 mmHg	3.5 s	41 mmHg	38 s	85 mmHg
	Ganglion re.	ja	18 mmHg	43 mmHg	13.0 s	61 mmHg	26 s	88 mmHg
1361	Ganglion li.	ja	18 mmHg	0 mmHg	-	18 mmHg	-	152 mmHg
	Ganglion re.	ja	18 mmHg	9 mmHg	45.0 s	27 mmHg	87 s	155 mmHg
934	Ganglion li.	nein	verst	verst	-	verst	-	verst
	Ganglion re.	ja	verst	verst	-	verst	-	verst
1929	Ganglion li.	ja	16 mmHg	23 mmHg	6.5 s	39 mmHg	21 s	136 mmHg
	Ganglion re.	ja	16 mmHg	20 mmHg	5.5 s	36 mmHg	31 s	111 mmHg

Tab. 19: Ergebnisse der Verlaufsgruppe Lap/ 2.

Zeit	Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	Basisdruck	δp	δt	p(max)	$\delta t (pmax)$	MAP
2 Wochen	364	Ganglion li.	ja	22 mmHg	23 mmHg	2.5 s	45 mmHg	8 s	159 mmHg
		Ganglion re.	ja	23 mmHg	19 mmHg	7s	42 mmHg	17 s	160 mmHg
	365	Ganglion li.	ja	22 mmHg	51 mmHg	8 s	73 mmHg	57 s	164 mmHg
		Ganglion re.	ja	16 mmHg	78 mmHg	10 s	94 mmHg	82 s	180 mmHg
4 Wochen	362	Ganglion li.	ja	23 mmHg	31 mmHg	13 s	54 mmHg	37 s	91 mmHg
		Ganglion re.	ja	15 mmHg	70 mmHg	5 s	85 mmHg	43 s	129 mmHg
	363	Ganglion li.	ja	26 mmHg	57 mmHg	3 s	83 mmHg	33 s	174 mmHg
		Ganglion re.	ja	22 mmHg	53 mmHg	3 s	75 mmHg	37 s	173 mmHg
6 Wochen	360	Ganglion li.	ja	31 mmHg	77 mmHg	11 s	108 mmHg	48 s	209 mmHg
		Ganglion re.	ja	32 mmHg	105 mmHg	20 s	137 mmHg	80 s	195 mmHg
	361	Ganglion li.	ja	17 mmHg	89 mmHg	3 s	106 mmHg	46 s	170 mmHg
		Ganglion re.	ja	20 mmHg	56 mmHg	3 s	76 mmHg	16 s	167 mmHg
8 Wochen	358	Ganglion li.	ja	18 mmHg	82 mmHg	3 s	100 mmHg	56 s	151 mmHg
		Ganglion re.	ja	18 mmHg	55 mmHg	10 s	73 mmHg	34 s	152 mmHg
	359	Ganglion li.	ja	26 mmHg	72 mmHg	10 s	98 mmHg	45 s	-
		Ganglion re.	ja	15 mmHg	104 mmHg	7 s	119 mmHg	35 s	-
10 Wochen	356	Ganglion li.	ja	31 mmHg	43 mmHg	7s	74 mmHg	65s	138 mmHg
		Ganglion re.	ja	15 mmHg	101 mmHg	2 s	116 mmHg	28 s	122 mmHg
	357	Ganglion li.	ja	14 mmHg	44 mmHg	3s	58 mmHg	46s	129 mmHg
		Ganglion re.	ja	20 mmHg	72 mmHg	4 s	92 mmHg	37 s	118 mmHg

Tab. 20: Ergebnisse der Verlaufsgruppe Nervex/ 2

Zeit	Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	asisdruck	δp	δt	p (max)	$\delta t (pmax)$	MAP
2 Wochen	1364	Ganglion li.	nein	5 mmHg	0 mmHg	-	15 mmHg	-	129 mmHg
		Ganglion re.	nein	1 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	132 mmHg
4 Wochen	1367	Ganglion li.	nein	0 mmHg	0 mmHg	-	10 mmHg	-	129 mmHg
		Ganglion re.	nein	0 mmHg	0 mmHg	-	10 mmHg	-	127 mmHg
	1368	Ganglion li.	nein	7 mmHg	0 mmHg	-	17 mmHg	-	135 mmHg
		Ganglion re.	nein	0 mmHg	0 mmHg	-	20 mmHg	-	151 mmHg
6 Wochen	1365	Ganglion li.	nein	3 mmHg	0 mmHg	-	13 mmHg	-	109 mmHg
		Ganglion re.	nein	1 mmHg	0 mmHg	-	14 mmHg	-	126 mmHg
	1366	Ganglion li.	ja	3 mmHg	25 mmHg	8.0 s	48 mmHg	77 s	147 mmHg
		Ganglion re.	ja	2 mmHg	28 mmHg	9.0 s	40 mmHg	138 s	147 mmHg
8 Wochen	1932	Ganglion li.	nein	1 mmHg	0 mmHg	-	21 mmHg	-	100 mmHg
		Ganglion re.	nein	7 mmHg	0 mmHg	-	17 mmHg	-	95 mmHg
	1362	Ganglion li.	nein	3 mmHg	0 mmHg	-	13 mmHg	-	85 mmHg
		Ganglion re.	nein	5 mmHg	0 mmHg	-	16 mmHg	-	88 mmHg
10 Wochen	1223	Ganglion li.	nein	1 mmHg	0 mmHg	-	11 mmHg	-	127 mmHg
		Ganglion re.	nein	7 mmHg	89 mmHg	5.0 s	106 mmHg	47 s	114 mmHg
	2080	Ganglion li.	nein	0 mmHg	0 mmHg	-	20 mmHg	-	162 mmHg
		Ganglion re.	nein	5 mmHg	0 mmHg	-	16 mmHg	-	156 mmHg

Tab. 21: Ergebnisse der Verlaufsgruppe Silikon-/ 2

Zeit	Ratte Nr.	Stim.-Ort	Erektion	Basisdruck	δp	δt	p(max)	δt (pmax)	MAP
2 Wochen	2172	Ganglion li.	nein	14 mmHg	0 mmHg	-	14 mmHg	-	158 mmHg
		Ganglion re.	nein	10 mmHg	0 mmHg	-	10 mmHg	-	134 mmHg
	2171	Ganglion li.	nein	16 mmHg	0 mmHg	-	16 mmHg	-	127 mmHg
		Ganglion re.	nein	18 mmHg	0 mmHg	-	18 mmHg	-	138 mmHg
4 Wochen	2170	Ganglion li.	nein	3 mmHg	39 mmHg	2.0 s	42 mmHg	54 s	122 mmHg
		Ganglion re.	ja	18 mmHg	11 mmHg	4.0 s	29 mmHg	45 s	119 mmHg
	2169	Ganglion li.	nein	49 mmHg	0 mmHg	-	49 mmHg	-	62 mmHg
		Ganglion re.	nein	12 mmHg	0 mmHg	-	12 mmHg	-	Kath. def.
6 Wochen	2077	Ganglion li.	ja	8 mmHg	18 mmHg	14 s	26 mmHg	26 s	100 mmHg
		Ganglion re.	nein	21 mmHg	0 mmHg	-	21 mmHg	-	112 mmHg
	2078	Ganglion li.	nein	25 mmHg	0 mmHg	-	25 mmHg	-	98 mmHg
		Ganglion re.	nein	20 mmHg	0 mmHg	-	20 mmHg	-	84 mmHg
8 Wochen	1935	Ganglion li.	ja	5 mmHg	0 mmHg	-	5 mmHg	-	143 mmHg
		Ganglion re.	nein	14 mmHg	0 mmHg	-	14 mmHg	-	132 mmHg
	1934	Ganglion li.	ja	19 mmHg	13 mmHg	16 s	32 mmHg	26 s	138 mmHg
		Ganglion re.	ja	14 mmHg	47 mmHg	10 s	61 mmHg	83 s	143 mmHg
10 Wochen	2079	Ganglion li.	nein	20 mmHg	0 mmHg	-	20 mmHg	-	166 mmHg
		Ganglion re.	ja	21 mmHg	96 mmHg	8.5 s	117 mmHg	74 s	128 mmHg
	1933	Ganglion li.	nein	24 mmHg	0 mmHg	-	24 mmHg	-	108 mmHg
		Ganglion re.	ja	22 mmHg	0 mmHg	-	22 mmHg	-	103 mmHg

Tab. 22: Ergebnisse der Verlaufsgruppe Silikon+/ 2

Zeit	Ratte Nr.	Stim.-Ort	reaktion	Basisdruck	δp	δt	p(max)	$\delta t(pmax)$	MAP
2 Wochen	2085	Ganglion li.		8 mmHg	26 mmHg	2.0 s	36 mmHg	16 s	96 mmHg
		Ganglion re.	1	16 mmHg	0 mmHg	-	16 mmHg	-	96 mmHg
	2084	Ganglion li.	1	7 mmHg	0 mmHg	-	7 mmHg	-	122 mmHg
		Ganglion re.	1	7 mmHg	0 mmHg	-	7 mmHg	-	130 mmHg
4 Wochen	2082	Ganglion li.	1	21 mmHg	0 mmHg	-	21 mmHg	-	146 mmHg
		Ganglion re.		12 mmHg	44 mmHg	4.5 s	56 mmHg	66 s	167 mmHg
	2083	Ganglion li.	1	5 mmHg	0 mmHg	-	5 mmHg	-	136 mmHg
		Ganglion re.		7 mmHg	32 mmHg	6.5 s	39 mmHg	76 s	129 mmHg
6 Wochen	1938	Ganglion li.	1	21 mmHg	6 mmHg	2.5 s	27 mmHg	7 s	110 mmHg
		Ganglion re.		27 mmHg	29 mmHg	4.5 s	56 mmHg	13 s	127 mmHg
	1937	Ganglion li.		19 mmHg	16 mmHg	15.0 s	35 mmHg	94 s	84 mmHg
		Ganglion re.		18 mmHg	0 mmHg	-	18 mmHg	-	102 mmHg
8 Wochen	1939	Ganglion li.	1	22 mmHg	0 mmHg	-	22 mmHg	.	72 mmHg
		Ganglion re.		34 mmHg	66 mmHg	3.0 s	100 mmHg	45 s	131 mmHg
	1936	Ganglion li.	1	37 mmHg	0 mmHg	-	37 mmHg	-	109 mmHg
		Ganglion re.	1	6 mmHg	0 mmHg	-	6 mmHg	-	116 mmHg
10 Wochen	1930	Ganglion li.	1	28 mmHg	0 mmHg	-	28 mmHg	-	109 mmHg
		Ganglion re.	1	33 mmHg	0 mmHg	-	33 mmHg	-	145 mmHg
	1931	Ganglion li.		25 mmHg	92 mmHg	2.0 s	107 mmHg	19 s	159 mmHg
		Ganglion re.		25 mmHg	122 mmHg	0.5 s	147 mmHg	37 s	177 mmHg

Bisherige Veröffentlichungen:

MAY F, WEIDNER N, MRVA T, CASPERS C, MATIASEK K, GÄNSBACHER B, HARTUNG R (2003)

Nerve guides seeded with Schwann cells are very effective for repair of ablated cavernosal nerves.

J. Urol., 169: Suppl. pp 304

MAY F, WEIDNER N, MRVA T, CASPERS C, GÄNSBACHER B, HARTUNG R (2003)

Schwann cell grafts are superior to autologous nerve grafts for repair of ablated cavernosal nerves in rats.

Europ. Urol. Suppl., 2 (1): 72

Prize for the Third Best Presentation at the XVIII the Congress of the European Association of Urology, Madrid, Spain, March 12-15, 2003:

MAY F, WEIDNER N, MRVA T, CASPERS C, GÄNSBACHER B, HARTUNG R (2003)

Schwann cell grafts are superior to autologous nerve grafts for repair of ablated cavernosal nerves in rats.

European Urology Supplements 2 No. 1, pp 72

9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
KWG	Körpergewicht
Lap	Laparotomie
M.	Musculus
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)
Mo.	Monat
MW	Mittelwert
N.	Nervus
Nervex	Nervenexzision
Op	Operation
p	Signifikanz
p (b)	Basisdruck
p (max)	Maximaldruck
δp	Druckanstieg bis Maximalwert
δt	zeitliche Dauer bis Druckanstieg
δt (max)	zeitliche Dauer bis Erreichen des Maximalwertes
sec	Sekunde
SD	Standartabweichung
Silikon-	ungefülltes Silikonröhrchen
Silikon+	mit Schwannschen Zellen gefülltes Silikonröhrchen
Stim.-Ort	Stimulationsort
t	Zeit (time)
Tab.	Tabelle
Transpl	Nerventransplantation
verst.	verstorben
vs	versus

10. Bilderverzeichnis:

- Abb. 1 aus **QUINLAN DM, NELSON RJ, PARIN AW, MOSTWIN JL, WALSH P.C. (1989)**
The rat as a model for the study of penile erection.
J. Urol., 141: 656-661
- Abb. 2 aus **LEPOR H, GREGERMAN M, CROSBY R, MOSTOFI FK, WALSH PC (1985)**
Precise localisation of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis.
J. Urol., 133: 207-212
- Abb.3 und 6 aus **HEATH CA und RUTKOWSKI GE (1998)**
The development of bioartificial nerve grafts for peripheral-nerve regeneration.
Tibtech., 16: 163-168
- Abb. 4 aus **THOMAS PK und OCHOA J (1984)**
Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers, In
Peripheral neuropathy.
Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H. und Bunge R. (Hrgs.)
W.B. Saunder Company 2. Aufl., Band 1, S. 39-96
- Abb. 5 aus **SECKEL BR (1990)**
Enhancement of peripheral nerve regeneration.
Muscle and Nerve, 13: 785-800
- Abb. 7 und 13 aus **MARTINEZ-PINEIRO L, BROCK G, TRIGO-ROCHA F, HSU GL, LUE TF, TANAGHO EA (1994)**
Rat model for the study of penile erection: pharmacologic and electrical-stimulation parameters.
Eur. Urol., 25: 62-70
- Abb. 8 aus **FIELDS RD, LE BEAU JM, LONGO FM, ELLISMAN MH (1989)**
Nerve regeneration through artificial tubular implants.
Prog. Neurobiol., 33: 87-134
- Abb. 10 und 11 aus **BALL RA, RICHIE JP, VICKERS MA (1992 b)**
Microsurgical nerve graft repair of the ablated cavernosal nerves in the rat.
J. Surg. Res., 53: 280-286

11. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die bei diesem Projekt mitgeholfen haben. Besonders bei meinen Eltern möchte ich mich zuerst für die Unterstützung während des Studiums und der Doktorarbeit ganz herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank geht an Prof. Schmahl für die Übernahme dieser Doktorarbeit.

Bei Prof. Hartung möchte ich mich für die Unterstützung des Projektes und Übernahme der Kosten durch das Institut für Urologie bedanken. Prof. Gänsbacher danke ich für die Unterstützung durch das Institut für Experimentelle Onkologie. Bei Dr. Florian May möchte ich mich ganz besonders dafür bedanken, dass er mir dieses Projekt als Doktorarbeit zur Verfügung gestellt hat und die Betreuung sowie Korrektur der gesamten Arbeit übernommen hat. Ein lieber Dank geht an Dr. Kaspar Matiassek für die histologische und neuropathologische Unterstützung dieses Projektes, Beantwortung aller neuropathologischen Fragen, Anfertigung der histologischen Fotos und das Korrekturlesen. Ein weiterer Dank geht an Dr. Weidner der Uni Regensburg, der uns freundlicherweise die Schwannschen Zellen zur Verfügung gestellt hat. Ein ganz besonders lieber Dank geht an Thomas Mrva für ein Jahr gemeinsamer Zusammenarbeit an dem Projekt. Einen lieben Dank an Prof. Erhardt, der stets mit Rat und Tat zur Verfügung stand und die Korrektur der Arbeit übernahm. Bei Fr. Dr. Eissner möchte ich mich ebenfalls für die umfangreiche Korrektur der Arbeit herzlich bedanken. Ein weiterer lieber Dank geht an Doris Langer für die Kultivierung und Anzucht der Schwannschen Zellen, sowie der Vorbereitung der Silikonröhrchen. Ein Dank geht auch an Frau Dr. Lehmer, die freundlicherweise die Verwaltungsarbeit übernommen hat. Den Tierpflegern und -pflegerinnen möchte ich ganz herzlich für die Versorgung und Pflege der Ratten danken. Ein Dank geht auch an das Team der OP-Schwestern der Experimentellen Onkologie. Den Mitarbeitern des Neuropathologischen Institutes der Tierklinik Uni München möchte ich für die Anfertigung und Färbung der unzähligen histologischen Schnitte danken. Bei Frau Busch möchte ich danken, die freundlicherweise die statistische Auswertung übernommen hat. Matthias Gerhardt danke ich ganz herzlich für das Korrekturlesen der Arbeit. Des Weiteren möchte ich mich bei allen bedanken, die direkt oder indirekt an diesem Projekt mitgeholfen haben. Danke

12. Lebenslauf

Name: Christiane Caspers

Adresse: Renzstr. 21
74821 Mosbach

Geburtsdatum : 09.11.1975

Geburtsort: Mosbach

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Dr. Gaby Caspers, Augenärztin
Horst-Günther Caspers, Ingenieur

Schul Ausbildung: 1982-1986 Wilhelm-Stern Grundschule, Mosbach
1986-1995 Nicolaus-Kistner-Gymnasium, Mosbach

Studium: 1995-2001 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
15.01.2002 Approbation als Tierärztin
ab Jan. 2002 Doktorarbeit in der experimentellen Onkologie und
Therapieforschung der Technischen Universität, München